

GYERMEKGYÓGYÁSZATI TOVÁBBKÉPZŐ ELŐADÁSOK

TISZAPARTI ESTÉK 2000–2001

Szerkesztő:
Dr. Túri Sándor

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Gyermekegyógyászati Klinika

SZTE Egyetemi Könyvtár



J000281802



Készült a

NUTRICIA

támogatásával

B 195499

TARTALOM

Előszó	5
Gyermekkori diabetes mellitus	
<i>Dr. Soltész Gyula:</i> Az egyes típusú diabetes epidemiológiája	9
<i>Dr. Madácsy László:</i> Az egyes típusú diabetes etiológiája és prevenciója	12
<i>Dr. Román Ferenc:</i> Az egyes típusú diabetes mellitus gyermekkori gondozása ...	23
Húgyúti infekció	
<i>Dr. Nagy Erzsébet:</i> Húgyúti patogének antibiotikum érzékenysége, a laboratóriumi diagnosztika lehetőségei	33
<i>Dr. Iványi Béla:</i> Felső húgyúti infekció pathológiája	38
<i>Dr. Túri Sándor:</i> A húgyúti infekciók és urológiai fejlődési rendellenességek diagnosztikája	40
<i>Dr. Füzesi Kristóf:</i> Húgyúti fejlődési rendellenességek kezelése	54
Gyermekkardiológia	
<i>Dr. Kádár Krisztina:</i> Echokardiográfiás vizsgálatok indikációi gyermekkorban	65
<i>Dr. Katona Márta:</i> Újszülött és fiatal csecsemőkori szívbetegségek diagnózisa és kezelése	66
<i>Dr. Rácz Katalin:</i> Korai posztoperatív teendők szívműtétek után	71
<i>Dr. Kertész Erzsébet:</i> Szívűtétek utáni következmények, maradványtünetek és szövödmények	76
Ritmuszavarok és kezelésük, syncope-szerű állapotok gyermekkorban	
<i>Dr. Tekulics Péter:</i> Gyermekkori szívritmuszavarok és kezelésük	83
<i>Dr. Kóbor Jenő:</i> Syncope neurológiai vizsgálatai	89
<i>Dr. Rudas László:</i> Vasovagális syncope gyermekkorban	92
Gyermekkori otitisek, sinusitisek és halláskárosodás	
<i>Dr. Czigner Jenő:</i> Gyermekkori purulens otitisek	103
<i>Dr. Csanády Miklós:</i> gyermekkori serosus otitisek, otitis externa	109
<i>Dr. Fekete Szabó Gabriella:</i> Halláskárosodás gyermekkorban	113
<i>Dr. Berényi Imre:</i> Sinusitisek, sino-otitisek	122
Új genetikai eredmények a gyermekgyógyászatban	
<i>Dr. Méhes Károly:</i> Phenotypus és genotypus	135
<i>Dr. Oláh Éva:</i> Az értelmi fogyatékoság genetikai háttere	139
<i>Dr. László Aranka:</i> Ritka genetikai kórképek	149
<i>Dr. Szabó János:</i> Szemléletváltás a prae-natalis genetikai ellátásban	159
Immundefektusok és autoimmun betegségek	
<i>Dr. Maródi László:</i> Primer immundefektusok klinikai manifestációja és laboratóriumi diagnózisa	165
<i>Dr. Tímár László:</i> Primer immundefektusok terápiája	172
<i>Dr. Megyeri Pál:</i> Gyermekkori autoimmun betegségek diagnózisa és terápiája ...	176

Előszó

Nagy örömmre szolgál, hogy a Tiszaparti Esték második kötetének, a 2000–2001-es tanév Szegedi Gyermekklinikán elhangzott gyermekgyógyászati továbbképző előadásainak gyűjteményét adhatom át Önöknek. Az előző tanévben elkezdett új formát folytattuk. A szakma országosan is legkiválóbb reprezentánsai tartotta előadást a gyermekkori diabetes mellitus, a húgyúti infekciók, a gyermekkardiológia, a syncopaszerű állapotok, az otitisek, sinusitisek és halláskárosodás, az új genetikai eredmények, az immundefektusok és autoimmun betegségek tárgyköréből. Őszintén hálás vagyok valamennyi előadónak, hogy számos elfoglaltságuk közepette önzetlenül szorítottak időt az előadásuk megtartására. Valamennyi fejezet a gyermekgyógyászat kritikus témaköreiben megfogalmazott kérdésekre kereste a választ. Az előadások atmoszférájának ez évben is különös hangsúlyt adott a mindvégig zsúfolt tanterem. E kötet mecénása ezúttal is a NUTRICIA volt, amelynek köszönöm a nagyvonalú támogatását.

Szeretettel ajánlom ezt a könyvet a Tiszaparti Esték minden kedves résztvevőjének és valamennyi érdeklődőnek, akikben ez az igény tovább él, és lelkesedésükkel továbbra is inspirálják bennünk ezt az aktivitást.

Szeged, 2001. szeptember 1.

Dr. Túri Sándor

GYERMEKKORI DIABETES MELLITUS

Az egyes típusú diabetes epidemiológiája

Dr. Soltész Gyula

Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinika

2-es típusú diabetes a gyermekkorban

Obesitas, családi anamnesis, magas rizikójú népcsoport, lassú kezdet, Acanthosis nigricans.

Bölcsődei/óvodai közösség és diabetes rizikó

	OR	95% CI
Bölcsőde /óvoda		
>3 nap/hét	0,56	0,45, 0,70
>1 éven keresztül		

Dahlquist, Patterson, Soltész és az EURODIAB 2000

Atopiás betegségek és diabetes rizikó

	OR	95% CI
Asthma bronchiale	0.70	0,54, 0,91
Eczema	0.78	0,61, 1,00
Allergiás rhinoconjunctivitis	0,80	0,55, 1,14

Dahlquist, Patterson, Soltész és az EURODIAB 2000

Védőoltások és diabetes rizikó

	OR	95% CI	p
BCG	0.83	0.57, 1.20	NS
Polio	1.20	0.57, 2.52	
Rubeola	1.27	0.93, 1.72	
Morbilli	1.10	0.84, 1.42	
Haemophilus influenzae	0.75	0.30, 1.52	

Dahlquist, Patterson, Soltész és az EURODIAB 2000

D-vitamin és Diabetes Rizikó

Epidemiológiai megfigyelések

Észak-dél incidenciaci gradiens.

Incidencia és a napsütéses órák (per hónap) közötti összefüggés.

Incidencia és évszak: nyáron a legalacsonyabb az incidencia.



Állatkísérletes vizsgálatok

Autoimmun betegségek megelőzése

Autoimmun encephalomyelitis, autoimmun thyroiditis, nephritis, insulitis (NOD egér).

"EURODIAB Study"

Multicentrikus európai vizsgálat (7 ország). 820 diabeteses gyermek, 2335 kontroll.

D-vitamin supplementatio az első életévben → 33% -kal kisebb diabetes rizikó.

Dahlquist G, Patterson C, Soltész G and the EURODIAB Substudy 2: *Diabetologia* 42:51-54, 1999

Perinatalis rizikó tényezők

Csökkent rizikó

	OR	95 % CI
Paritás (elsőszülött versus későbbi születés)	0.86	0.74,1.00
Alacsony súly (<2500g)	0.44	0.26,0.76
Rövid testhossz (<50cm)	0.71	0.57,0.89

Dahlquist, Patterson, Soltész és az EURODIAB 1999

Neonatalis icterus és diabetes rizikó

	OR	95 % CI
ABO incompatibilitás	3.06	1.73,5.41
RH incompatibilitás	1.30	0.57,3.37
Egyéb vagy ismeretlen eredetű icterus	1.14	0.90,1.51

Dahlquist, Patterson, Soltész és az EURODIAB 1999

Perinatalis rizikó tényezők

Fokozott rizikó

	OR	95 % CI
Pre-eclampsia	1.51	1.16,1.92
Respirációs zavarok	1.49	1.04,2.13
Icterus	1.44	1.19,1.76

Dahlquist, Patterson, Soltész és az EURODIAB 1999

A diabetes rizikója diabeteses apák utódaiban (EURODIAB)

Életkor (év)	Leányok	Fiúk
0-4	5,8%	4,0%
5-9	5,0%	3,2%
10-14	2,5%	1,7%

A diabetes rizikója (prevalencia) diabeteses szülők utódaiban

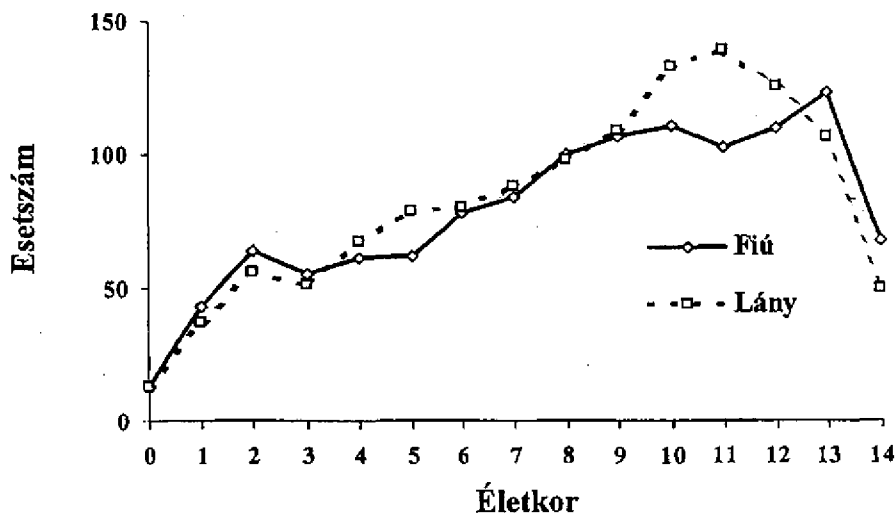
	Mater	Pater
Magyar Gyermekdiabetes Regiszter (n=1816)	1,6%	3,03%
EURODIAB (n=3514)	1,8% (0.9-3.4 %)	3,4% (0.9-7.9 %)

„Sporadikus” (non-familiáris) diabetes prevalencia Magyarországon: ≈ 0,1%

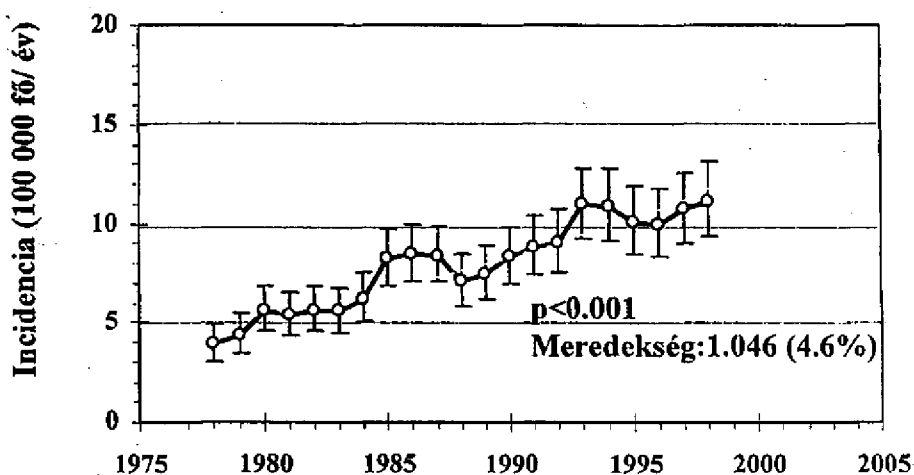
A diabetes rizikója diabeteses gyermekek testvéreiben

	Testvérek
Magyar Gyermekdiabetes Regiszter (n=1816)	2,2
EURODIAB (N=3514)	4,1 (0,7-10,3)

Korspecifikus esetszám 1978-1998



Standardizált incidencia 1978-1998



Az 1-es típusú gyermekkori diabetes mellitus epidemiológiája Magyarországon (1998)

INCIDENCIA	10,7 eset/100 ezer/év
PREVALENCIA	= 0,1%

Az 1-es típusú diabetes mellitus pathogenezise és prevenciója

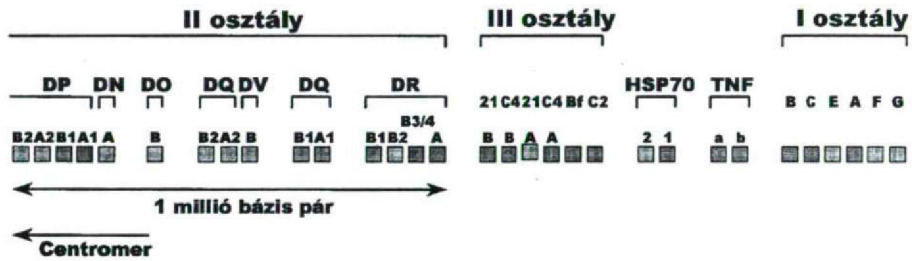
Dr. Madácsy László

Budapest, Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Gyermekklinika

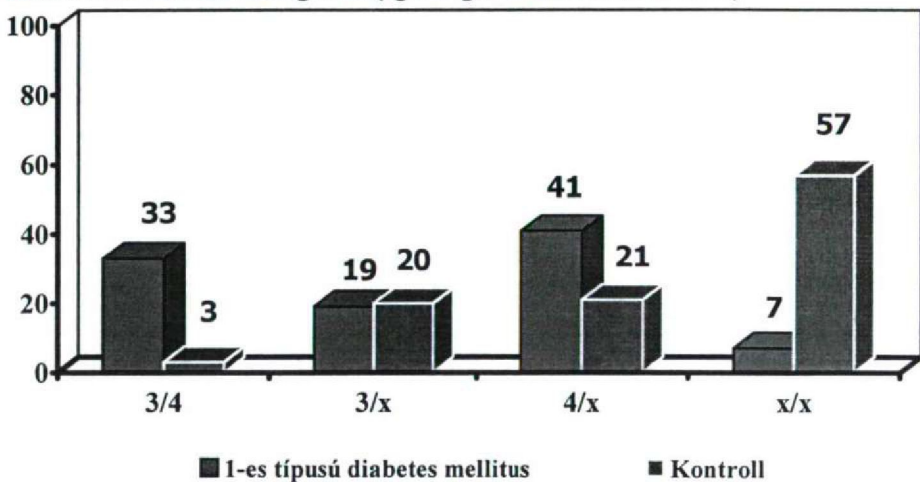
Az 1-es típusú diabetes mellitus kóreredete és kialakulása

1. Genetikai tényezők. 2. Környezeti tényezők. 3. Humorális immun-markerek.
4. Celluláris immun-mechanizmus.

A 6-os kromoszóma rövid karjának HLA régiója



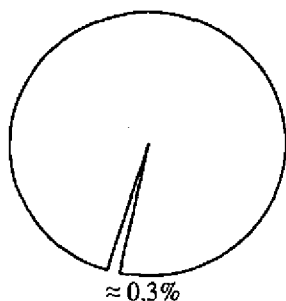
DR genotípus előfordulásának gyakorisága kaukázusi 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél (egészséges kontrollal összevetve)



**1-es típusú diabetes mellitus hajlammal kapcsolatos fontosabb HLA-DQ
molekulák ("cis" vagy "trans" kóddal)
(Kaukázusi, néger, japán népességben)**

DR	DQA1	DQB 1	57 pozíció	Heterodimer	Faj
3	0501	0201	non-Asp	cis	kaukázusi
4	0301	0302	non-Asp	cis	kaukázusi
3		0201	non-Asp	trans	kaukázusi
4	0301				
7	0301	0201	non-Asp	cis	néger
9	0301	0201	non-Asp	cis	néger
4	0301	0401	Asp	cis	japán
4	0301			trans	kaukázusi
8		0402	Asp		
9	0301	0303	Asp	cis	japán

1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek rokonai



10 új 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg

1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek hozzátartozóinak rizikója az átlag populációhoz mérten

Monozigóta ikrek	36%
Testvérek	≈ 7%
HLA-azonos testvérek	10–16%*
Diabeteses apa utódai	6%*
Diabeteses anya utódai	1%*
Szülők	3%*
Átlag populáció	0,7–1,5%

*Rizikó 25 éves korig. *HLA* = human leukocyte antigen.

Fontosabb környezeti tényezők

1. Vírusok

a) autoimmun folyamat indukálása útján: rubeola (cong.) 20%-os prevalencia

b) közvetlen szigetsejt destruktio útján: mumps- Coxsackie B4- cytomegalo rubeola vírus

2. Toxinok

N-nitroso származékok (pl. füstölt birkahús, Izland), magas nitrát tartalmú ivóvíz, roenticidek

3. Tehéntej-fehérjék

Tehéntej-fehérjék és 1-es típusú diabetes mellitus

Történelmi előzmény:

Az 1960-as és 70-es években Nyugat-Szamoa-szigetek (Óceánia) lakossága nagy számban Új-Zélandra költözött. Az 1-es típusú diabetes mellitus incidenciája a korábbi 0/100000-ről évi 7/100000-re nőtt az átköltözőkben, feltehetően a tehéntej fogyasztás elkezdése miatt.

Állatkísérletes adatok

Spontán diabetes gyakorisága BB patkányon tehéntej-fehérje (TTF) mentes táplálás mellett 52%-ról 15%-ra csökkent.

Diabeteses állatok (egér és patkány) serumában IgG típusú TTF (elsősorban bovin serum albumin, BSA) ellenes antitestek magas titerben találhatók.

Ezen antitestek in vitro precipitálják a 69 kDa betasejt-proteint.

Humán adatok

Diabeteses gyermekek vérében a betegség kezdetén ugyancsak kimutathatók IgG és IgA típusú TTF ellenes antitestek. (finn és svéd megfigyelések).

Az élet első 3 hónapjában tehéntej tartalmú tápszerrel táplált csecsemők később szignifikánsan nagyobb számban betegednek meg 1-es típusú diabetesben, mint a kizárólag anyatejjel tápláltak. (európai, kanadai és ausztráliai megfigyelések).

Humorális immun-markerek

Immun markerek a „praediabeteses” állapotban

ICA (islet cell antibodies) sziget-sejt ellenes antitestek. IgG típus; cytoplazma ellenes egészségesekben, praediabeteses állapotban, újonnan diagnosztizált betegekben (6 hó–3 évig). CF-ICA komplement – fixáló ICA (jobb prognózis?).

IAA (insulin auto antibodies) inzulin auto-antitestek

Praediabetesben és fiatalos diabétesesekben.

Anti-GAD (glutamic acid decarboxylase)=anti 64 kDa antigén

„Stiff man” szindrómában, praediabetesben (lassú progresszió jele?).

Autoantigének 1-es típusú diabétes mellitus esetén

	Újonnan diagnosztizált diabétes mellitus (%)	Rokonok (%)	Átlag populáció (%)
IAAs	40-60	1-3	1
GAD65	60-90	8	1.2
GAD67	10-20	2	2-3
155k/160k RIN sejt membrán antigén	92	25	5
ICA69	21	45	1-6
ICA512	50	ismeretlen	2
52K RIN sejt szekretoros antigén	58	ismeretlen	5
Carboxypeptidáz-H	ismeretlen	25	0
38K	17	ismeretlen	0
37/40K	78		0
GM2-1 antitestek	ismeretlen	67	4
Antisulphatide antitestek	88	ismeretlen	0

Antitest összehasonlítások

	ICA 1974	IAA 1983	64-kd 1982
Első pulikáció ideje			
Antigén	Még ismeretlen, valószínűleg több antigént tartalmaz (GAD, GM2-1)	Inzulin	GAD (publikáció: 1990), esetleg egyebek
Vizsgáló módszer	Indirekt immunfluor- eszccencia	RIA	Immunprecipitáció
Újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabétes mellitusban szenvédők %-ban	~ 80%	~ 60%	~ 80%
Egy antitest pozitív rokonság rizikója	Közepesen magas	Nagyon alacsony	Ismeretlen
Perzisztálás a dignózt követően	Ritka	N/A ↑	Igen

ICA 512 antitestek

Új szigetsejt antigén: ICA512 (Rabin et al. 1992).

A korábban felismert „protein tyrosin phosphatase” (islet cell antigen 2) azonos az ICA512-vel (Bonaficio et al.).

Újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabetes mellitus esetén 48%-ban találhatók ICA512 antitestek (ELISA módszer). (Rabin et al. 1994.)

A T-sejt mediált autoimmun folyamat bizonyítékai

1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek csontvelő sejtjeit HLA-azonos testvérbe transzplantálva a diabetes is átadódik.

Egészséges ikertestvérből vagy HLA-azonos testvérből származó pancreas transzplantációja után az 1-es típusú diabetes mellitus kiújul.

T-sejt szinten ható immunszuppressziós terápia (Cyclosporin A) megállítja a béta-sejt működés fokozatos romlását. A szigetsejt-, inzulin- és egyéb autoantitestek megjelenése megelőzi a manifeszt 1-es típusú diabetes mellitus kialakulását.

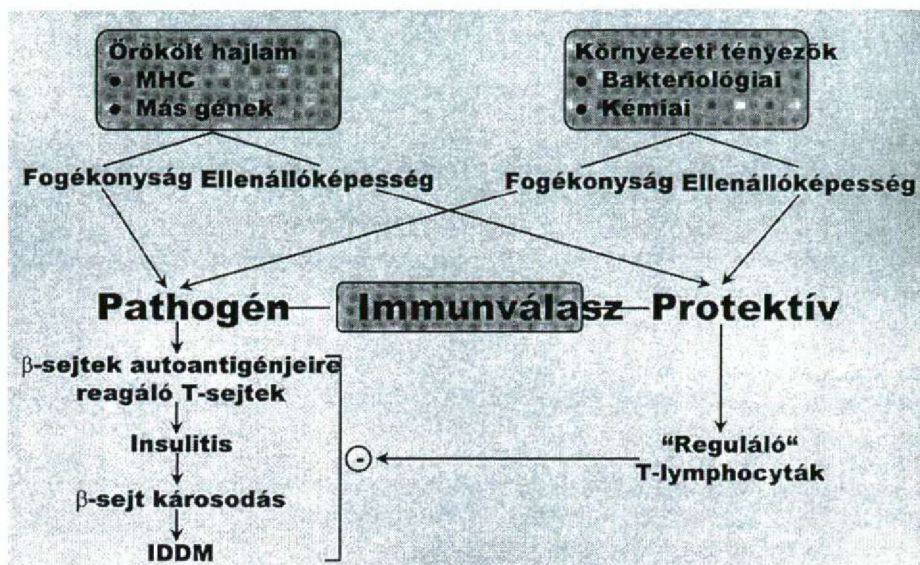
A Langerhans szigetetket lymphocyták és monocyták infiltrálják („insulitis”).

T-sejtek Th1 és Th2 alcsoportjai által termelt cytokinek

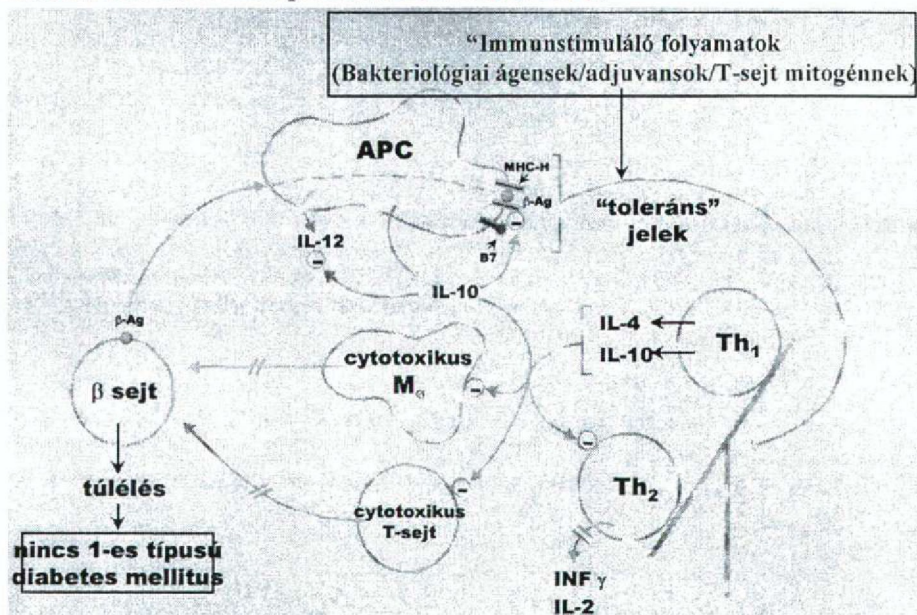
Termelt Cytokin	Sejt alcsoport		Sejt alcsoport	
	Egér	Ember	Egér	Ember
IL-2	+	++	-	-
IFN γ	++	++	-	-
TNF β	++	++	-	-
TNF α	++	++	+	+
GM-CSF	++	+	+	++
IL-3	++	+	++	++
IL-4	-	-	++	++
IL-5	-	-	++	++
IL-10	-	+	++	++

Az 1-es típusú diabetes mellitus pathogenezisében szerepet játszó cytokinek

Cytokin hatás vagy termelés (NOD egér/BB patkány)	IL-1	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF α / β	IFN α	IFN γ
Gátolja az inzulin elválasztást és károsítja a β sejteket in vitro	igen	nem	nem	nem	nem	nem	nem	nem
Insulitises elváltozás esetén jelen van	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen
Cytokin-termelés diabetes-hajlamú rácsalókban	↓	↓	↓	?	?	↓	?	↑
A cytokin kezelés hatása a diabetes incidenciájára	↓ vagy 0	↓↑	↓	?	↓	↓↑	?	↑
A cytokin effektus blokkolásának hatása a diabetes incidenciájára	?	↓	?	↓	?	↑	↓	↓



Autoimmun válasz 1-es típusú diabetes mellitus esetén



Az 1-es típusú diabetes prevenciója

Etikai vonatkozások:

Pozitív: a prevenció pespektívái (12000 új beteg/év). Negatív: fokozott stressz a gyermekben és családjában.

A praediabeteses állapot korai felismerésének lehetőségei

- a) genetikai markerek vizsgálata
- b) autoantitestek vizsgálata
- c) inzulintermelő kapacitás mérése (Az intravénás glukóz terhelést követő inzulin-válasz mérséklődése vagy elmaradása: ha < 1 percentil, akkor aránylag rövid időn belül várható a betegség manifesztálódása.)

Az 1-es típusú DM prevenciója

Primaer prevenció alkalmazható a csak genetikai rizikót hordozó egyedeknél, *szekunder* prevenció a genetikai rizikójú és autoantitest pozitív egyedeknél alkalmazható. *Tertier* prevenció az 1-es típusú DM manifesztációját követő kezdeti időszakban kísérlelhető meg (kimutatható residuális C-peptid elválasztás esetén).

Primaer prevenciós lehetőségek

- a) a csecsemőtáplálás módosítása
- b) orális inzulin terápia
- c) intranasalis inzulin adagolás
- d) interleukin-13 kezelés

Szekunder prevenciós lehetőségek

- a) gyógyszeres immun-szupresszió
- b) nikotinsavamid kezelés
- c) alacsony dóziszú parenterális inzulin kezelés
- d) intranasalis inzulin adagolás
- e) peptid intervenció (60 kDa molsúlyú hőshock-protein peptid-epitópjának – p277 – adagolása)

Tertier prevenciós kísérletek I.

a) Immunszupresszió, immunmodulatio. Immun-szupresszió (cyclosporin, glukokortikoidok, imurán) Gyulladás-gátlók adása (indomethacin, ketotifen). Nemspecifikus immun-modulatio (plazmaapheresis, lymphocyta transfusio, interferon, levamisol).

b) Gőnszszet (nyálmirigy- illetve pankreasz exokrin-sejtek, vagy vékonybél-nyálkahártyasejtek „átprogramozása”).

Primer prevenció tehéntej-fehérjementes diétával

(TRIGR2 Study)

Az 1-es típusú diabetes mellitus primer prevenciója tehéntej-fehérje mentes diétával

Anyag és módszer:

Egészséges újszülöttek:

Akiknek elsőfokú rokonságában 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg van (apa, anya, testvér)

Akiknek HLA identitása hajlamosít diabetesre (DQB1 *0302 és/vagy DQB1 0201 allél).

Módszerek

Genetikai vizsgálat: PCR-alapú HLA DQB1 tipizálás.

Meghatározott allélek: DQB1*0302, *02, *0301 és *0602-03.

1-es típusú diabetessel kapcsolatos autoantitestek:

ICA, klasszikus immunfluoreszcencia

IAA, mikroradio-immunesszé monoiodinált inzulin felhasználásával

Pozitivitás feltétele >1.56 RU (99. percentil nem diabeteses egyénekben)

GADA és IA-2A, speciális radio-immunesszé.

GADA pozitivitás feltétele >5.36 RU és IA-2A pozitivitás >0.43 RU (99. percentil nem diabeteses egyénekben).

A vizsgálat célja

Az élet első 6–8 hónapjában alkalmazott tehéntejmentes diétával lehetséges-e a diabetessel társuló autoantitestek előfordulását csökkenteni 2 éves életkorig.

Vizsgálati protokoll

A családokat a terhesség alatt toborozták.

Genetikai vizsgálat a köldökvérből.

Azokat a családokat vonták be az „intervenciós” vizsgálatba, ahol az újszülöttnél HLA-típusa alapján fokozott genetikai veszély állt fenn.

A randomizált, kettős vak vizsgálat során a teszt formula casein hydrolizátum volt, míg a kontroll tehéntej alapú tápszer (bármelyiket a csecsemő akkor kapta, ha nem volt elég anyatej).

A csecsemőt 2 éves korig követték nyomon. Kontroll vizsgálatok: 3, 6, 9, 12, 18 és 23 hónapos korban.

A vizsgálatban résztvevők

173 újszülött (diabeteses betegek családjában):

63 diabeteses anya (36%)

74 diabeteses apa (43%)

30 diabeteses testvér (17%)

2 család, ahol az anya és egy testvér diabeteses (1%)

2 család, ahol az apa és egy testvér diabeteses (1%)

ind az anya, mind az apa diabeteses (1%)

Genotípusok:

DQB1*02/0302 43 (25%)

DQB1*0302/x 61 (35%)

DQB1*02/y 69 (40%)

A „kiesések” okai

Családi okok 23

A gyermek nem fogadta el a tápszert 6

Szülők nem akarták adni a tápszert 6

Tehéntej allergia 4

Szülők nem egyeztek bele a gyermek szűrésébe 3

Hasmenés vagy székrekedés a tápszertől? 3

Család nem volt elérhető 2

Egyéb okok 3

50

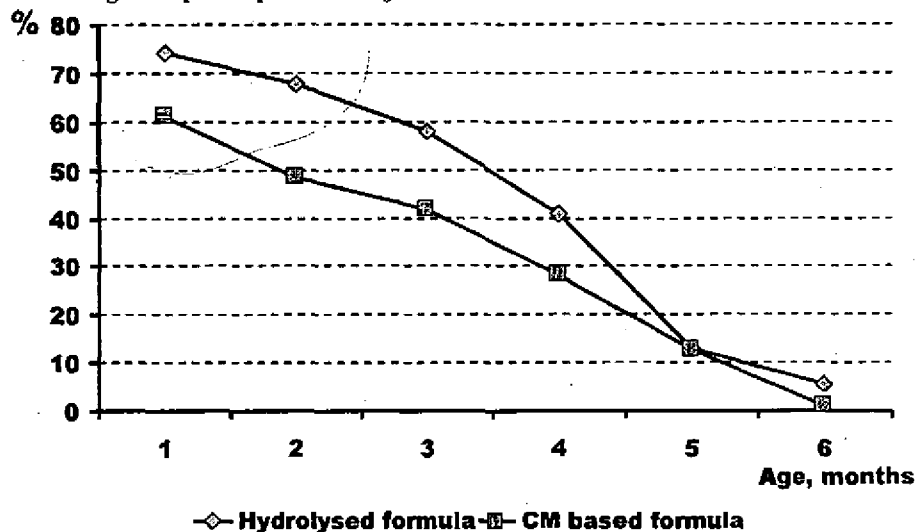
Kizárási kritériumok

Születéskor gesztációs idő 36 hétnél kevesebb 20

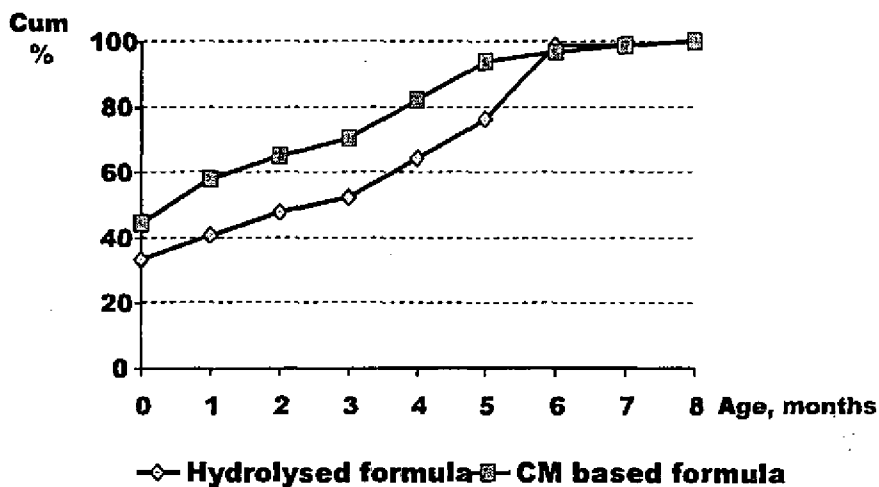
Köldökvér-minta nem érkezett vizsgálatra 7

Kórház nem kért vizsgálati kódot	5
Család visszalépett	5
Foetus mortus	4
Ismeretlen ok	3
Az újszülött még a randomizálás előtt hagyományos tápszert kapott	<u>1</u>
	45

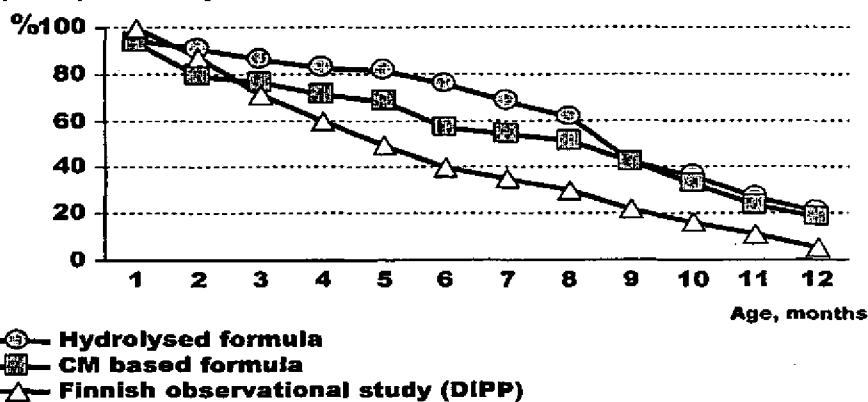
Kizárólagos szoptatás prevalenciája



Életkor a vizsgálati formula bevezetésekor



Szoptatás prevalenciája



ICA megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/75	0/72	1/71	1/67	1/62	2/84 (2,4%) <i>p = 0,06</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	0/84	2/79	3/78	5/77	7/76	8/89 (9,0%)

GADA megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/75	0/72	1/71	1/67	0/62	2/84 (2,4%) <i>p = 0,70</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	0/84	1/79	1/78	3/77	3/76	3/89 (3,4%)

IAA megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/82	0/75	1/72	3/71	1/67	1/62	3/84 (3,6%) <i>p = 0,14</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	1/84	5/79	6/78	6/77	5/76	8/89 (9,0%)

IA-2A megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/60	0/56	0/56	0/52	0/50	1/84 (1,2%) <i>p = 0,11</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	0/66	1/62	2/62	4/61	4/58	5/89 (5,6%)

Legalább 1 autoantitest megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/75	1/72	3/71	1/67	1/62	3/84 (3,6%) <i>p = 0,06</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	1/84	6/79	7/78	6/77	7/76	8/89 (11,2%)

Következtetés

Az 1-es típusú diabétessel szemben genetikailag veszélyeztetett csecsemőknél az élet első 6–8 hónapjában alkalmazott tehéntejmentes diéta megakadályozhatja a béta-sejt ellenes autoimmunfolyamat tüneteinek kialakulását az élet első éveiben.

„A cukorbetegségről tudásunk az utolsó években sokat fejlődött. Bizonyos adatok alapján talán joggal remélhetjük, hogy idővel megtaláljuk a pankreas β -sejtjeinek hatásos védőanyagát, és ezzel elejét vehetjük majd a diabetes kifejlődésének.”

Hetényi Géza, 1958

Diabetes mellitusos gyermekek gondozása

Dr. Román Ferenc

Szeged MJV. Önkormányzat Gyermekkórháza

Mi a gondozás?

Azon szervezett tevékenységek összessége, melyek a krónikus betegnek vagy egészségileg tartósan hátrányos helyzetű egyénnek segítséget jelentenek ahhoz, hogy sajátos helyzetével a környezetéhez hosszú távon sikeresen alkalmazkodjon.

A diabetes mellitus olyan állapot, ami:

Akut életveszély-helyzetekkel, szervi szövődeményekkel, korlátozott életminőséggel, és rövidebb élettel jár.

Gyermekkori sajátosságok

Fejlődő szervezet a felnőttektől eltérő élettani, pathophysiologiai, pszichologiai tulajdonságokkal, pl.: labilitás, ketoacidózis hajlam, több fejlődési szakasz. Környezet dependencia. Előtte áll az élet, melyet a diabétessel való küzdelem is terhel.

Diabeteses gyermekek gondozásának funkcionális spektruma:

Orvosi gondozás, egészségnevelési feladatok (edukáció), psychés gondozás, szociális gondozás.

Az orvosi gondozás céljai:

Normoglykaemia megközelítése, a korai problémák és kései szövődemények elhárítása, fejlődés és teljesítőképesség megtartása.

Diabetes Control and Complications Trial DCCT

Multicentrikus, 1441 insulindependens beteget érintő, kontrollcsoportos, 6 éves követéses vizsgálat. A diabeteses betegeket 2 csoportba osztották: 1. szövődéymenyes betegek (1–5 éves tartammal). 2. szövődéyményes betegek (1–5 éves tartammal). Mindkét csoport további 2 csoportra oszlott: 1. Intenzíven kezelt csoport (napi 4 inj.). 2. Konvencionálisan kezelt csoport (napi 2 inj.).

Eredmények: Az intenzíven kezelt csoportban a szövődéymények gyakorisága csökkent a hypoglykaemiák gyakorisága nőtt (3×), testgyarapodás 5 év alatt átlag 4,6 kg. DCCT: New England J. Mewd. 1993. 329. 977.

	Primaer prevenció			Secundaer prevenció		
	konvencionális insulín-kezelés	intenzív insulín-kezelés	a kockázat csökkenése	konvencionális insulín-kezelés	intenzív insulín-kezelés	a kockázat csökkenése
	esetszám/100 betegév		%	esetszám/100 betegév		%
Retinopathia						
- enyhe retinopathia	4,7	1,2	76	7,8	3,7	54
- maculaoedema	-	-	-	3,0	2,0	23
- súlyos, nem proliferatív vagy proliferatív retinopathia	-	-	-	2,4	1,1	47
- lézerkezelés	-	-	-	2,3	0,9	56
Nephropathia						
- albuminuria ≥ 40 mg/24 ^h	3,4	2,2	34	5,7	3,6	43
- albuminuria ≥ 300 mg/24 ^h	0,3	0,2	44	1,4	0,6	56
Neuropathia						
- klinikai neuropathia az 5. évtől	9,8	3,1	69	16,1	7,0	57

A cukor-szint beállításban használt paraméterek

Vércukor: étkezés előtti és utáni vércukorszint, cukorprofil (8 pontos).

Vizelet: cukor kimutatása, aceton kimutatása, mennyisége. HbA_{1c} :

glykált Hb, ami a vizsgálat előtti 3 hónap átlagos cukor-szintjével arányos.

A cukorbeállítás szintjei:

Minimál: HbA_{1c} 11–13%. Sok a 15–16 mmol/l feletti otthon mért vércukor. Vizelet cukor állandóan pozitív. Váltakozó spontán ketonúria.

Átlagos: HbA_{1c} 8–9%. Étkezés előtti otthon mért vércukor 9–11 mmol/l. Váltakozó vizelet cukor pozitivitás. Ritka ketonúria.

Intenzív: HbA_{1c} 6–7%. Étkezés előtti vércukor: 3,9–6,6 mmol/l.

Étkezés utáni vércukor: 10 alatt.

Lényegében nincs cukor vagy aceton a vizeletben.

Nelson Textbook of Pediatrics, XV. kiadás

Cukor-beállítás eszközei:

Inzulin, diéta, mozgás, önkontroll.

A jelenlegi inzulinkezeléssel szemben felmerülő elvi kifogások

Mínőségi kifogások: Antigenitás, szennyezettség, stabilitás, hatástartam, felszívódás.

Mennyiségi kifogások: Inadequat mennyiségi inzulinnal a hormon regulatív funkcióját nem pótojuk.

Beadás módja: (inj., máj elkerülésével).

Az inzulin kezelés eredményessége hosszú távon nem kielégítő.

Inzulin fajú hatástartam szerint

Rövid hatástartamú:

Actrapid HM ge (Novo)	40 E/ml
Humulin R (Lilly)	100 E/ml
Humalog (Lilly)	

Közepes hatástartamú:

Monotard HM	
Insulatard HM	40 E/ml
	100 E/ml (penfill)
Humulin N	40 E/ml
	100 E/ml (cartridge)

Kevert készítmények:

Mixtard 10, 20, 30, 40, 50	(Novo)
Humulin M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄	(Lilly)

Hosszú hatástartam:

Ultratard HM	(Novo)
Humulin U	(Lilly)

Inzulin-bevitel eszközei

Fecskendő inzulinos beosztással (belövő automaták): Pelinol, Pelinol-Mat.

Tollak: Novo Pen I-II-III, BD-Pen, Huma Pen, Pen-Mate.

Infúziós pumpák: Akut (ketoacidosis) iv., chr. adagolás sc.

Inzulinkezelés lehetőségei csecsemő és gyermekkorban

Initialis stadium: Inzulin infúzió, gyors hatású inzulin 4–6 óránként.

Remissziós stadium: Gyors és/vagy elhúzódó hatású inzulin 2x, fix keverék 2x.

Totalis diab. stadium: Gyors + elhúzódó reggeli és vacsora előtt. Gyors + gyors hatású ebéd előtt. Intenzív inzulin kezelés (gyors hatású 3x, elhúzódó hatású 2x) főleg 6–12 éves gyermekeknél.

A diétás kezelés elvei

A fejlődés ütemének és fizikai teljesítményének megfelelő kalória bevitel.

Az összkalórián belül törekvés a CH 50%-os részesedésére. A zsír 35%-os, a fehérje 15%-os részesedése ajánlott.

KERÜLENDŐK:

A gyorsan felszívódó CH-k közül a glukóz és a szacharóz, zsíros állati fehérjék, koleszterin dús ételek, túlzott sófogyasztás, túlzott kalória bevitel.

FOGYASZTHATÓK:

Összetett CH-t tartalmazó növényi táplálékok, növényi zsiradékok (olaj) és margarin, sovány tejtermékek, szárnyasok, rostos élelmiszerek, édes ízként, édesítő szerek: xylit, szorbit, fruktóz, maltóz, laktóz, választékos fűszerezés.

6x-i étkezés.

Az egyes étkezésekre: Fix CH mennyiség, fix időpontokban, kulturált étkezési körülmények, korszerű főzési, sütési eljárások.

Az ételek glykaemiás indexének felhasználása az egyéni diétában.

Diéta adaptálása változó körülményekhez: Több mozgás esetén, betegség, változó életritmus, iskolai étkezés kapcsán.

Mozgás:

A rendszeres fizikai aktivitás, bizonyos edzettségi állapot elérése a diabeteses egyéneknek ajánlható.

Veszélyei:

Hyperglykaemia esetén paradox reakció.

CH mellőzése v. extrém terhelés hypoglykaemiát okozhat.

Elnyújtott ill. kései hypoglykaemia.

Vércukor

Rendszeresen: hagyományos th.: 1-2/die
intenzív th.: 3-4/die
cukorprofil: 1-2/hó

Szükség szerint: betegség
fokozott terhelés
menstruáció
rosszullét

Vizelet

Aceton: betegség
magas vércukor

Mennyiség: 1-2/2 hó

Cukor: ha vércukor mérés nincs ill. időnkénti ellenőrzés

Testsúly-testmagasság.

Tüneti napló.

Diétás napló.

Forgalomban lévő vércukormérő műszerek**Vércukormérő****Tesztcsík**

K D-Cont Cabrio

C test

K D-Cont Personal

Personal Gluco Test

Exac Tech

Exac Tech

Esprit

Esprit

Elit

Elit

K Solatron

Solatron

Accutrend

Accutrend

Check-Mate Plus

Check-Mate Plus

Glucotrend Premium

Glucotrend Premium

One Touch II.

One Touch

Sensotron

Sensotron

Ára: 12.000 – 36.000,- Ft.

Ára: 2.550 – 6.150/50 db

OEP támogatás: 6.000,- Ft.

OEP támogatás: 2.168,- Ft.

Nem szervfunkciók léziójához kötött problémák

Sürgősségi állapotok diabetesben (ketoacidosis-hypoglycaemia)

Labilitás

Túlinzulinozás, Somogyi-jelenség, kevés inzulin, Dawn-jelenség, diéta megszegés, mozgáshiány, kooperáció hiánya, pubertás, psychés problémák.

Lypohyperthrophia, Inzulin rezisztencia, fertőzések, egyéb betegségek, műtétek, Inzulin allergia.

Szövődmények, ill. azok kiderítését célzó vizsgálatok

Vese:

Vizelet rutin, sz.sz. bakteriológia, RR vizsg. (évente), 5 év után évente mikro-albuminuria, vesefunkciók vizsgálata sz.sz.

Szem:

Vípus vizsg. (refrakciós változások, kataracta), Fundus vizsg. (háttér retinopathia/előfordul, proliferatív retinopathia/ritka), szemnyomás mérés, primér glaucoma.

Neuropathia:

Sensoros – motoros neuropathia. Autonom neuropathia (cardio-vascularis, gastro-intestinalis, urogenitalis)

Bőr:

Fertőzés: Pyogen, gombás. Necrobiosis lipoidica, vitiligo.

Gyomor-bélrendszer:

Gliadin ellenes ellenanyagok gyakrabban kimutathatók (transzglutaminase és endomyzium ellenanyagok).

Endokrin mirigyek:

Autoimmun thyroiditis is gyakrabban előfordul.

Zsíranyagcsere elváltozásai:

Se cholesterolin ↑ (évente 1×). Triglicerid ↑ . LDC-cholesterin ↑ . HDL-cholesterin ↑

Ízületek elváltozásai:

Kötőszövet elváltozása („ima teszt”).

Fejlődés követése

Somatikus fejlődés:

Súly, hossz, csontkor, nemi fejlődés.

Mentalis és psyches fejlődés

Szocializáció követése:

Közösségbe való beilleszkedés.

Pedagógia gondozás

Célja:

A diabetes mellal kieső szabályozó rendszer tudatos pótlása; Információ átadással. egy életen keresztül történő motiválással, ami nevelési célokat jelent.

Milyen információkat adjunk át?

Gyakorlati:

Diéta, vércukor, vizelet vizsgálat, injekciózás, stb.

Elméleti:

Diabetes keletkezése és következményei, diabetes veszélyhelyzetei és ellátása.

Kezelés:

Inzulin, diéta, mozgás, önkontroll, psyches támogatás.

Nevelési céljaink

Diabetesesek részére hasznos erények:

Önfegyelem, rendszeresség, pontosság, kooperációs készség, szabályszerűség. Egészségtudatos magatartás, szolidaritás érzés kialakítása.

Mi a psyches gondozás célja?

A diabetes psyches teher is, amely az egyén személyiségét, interperszonális kapcsolatait és a család kohézióját is befolyásolja. *Cél:* negatív hatások korai kiszűrése és megfékezése.

Milyen konfliktusokkal terhes korspecifikus psyches problémák fordulnak elő a gyermekkori diabetesben?

Óvodás kor:

Injekciók és vérvételek fájdalma és ezek elkerülhetetlensége.

6–12 évesek:

„Azt hiszem, amit látok”. „Tamáskodó szemlélet” (nem fogadják el a diabetest).

12–18 év:

Hátrányos helyzet életfogytiglansága, bizonytalan jövőkép, a szülői törődés integritásukba való beavatkozása.

Melyek azok a tünetcsoportok amelyek psychologist bevonását szükségelik?

Oralitás:

Fokozott kötődés az evéshez.

Lázadás:

Beavatkozások tagadása.

Fokozott extroverzió:

Védekezés a csökkent önértékelés ellen.

Introverzió:

Az előírásokra figyelmeztetőkkel szembeni elutasító magatartás.

Depressio:

Reménytelen, passzív, lemondó magatartás.

Thanatophil magatartás:

Nem tudatos öngyilkossági kísérletek az előírások elhanyagolásával.

Hibás szülő-gyermek kapcsolatok

„Perzisztáló köldökszínór”. „Overprotection”. „Vércukor rabigájában” él a szülő és a gyermek. Minden felelősséget a gyermekre hárító szülő.

Milyen előnyökkel jár a psyches gondozás keretében végzett beszélgetés, dialógus?

Öszinte megfogalmazása a problémának. A kellemetlen, negatív érzések megértő elfogadása csökkentheti a szégyenérzetet. Egyedi problémák általánosítása. Csoportos beszélgetés kapcsán körvonalazódhatnak a megoldási minták. Csoportos beszélgetés kapcsán az orvos fontos visszajelzéseket kaphat.

Mi a szociális gondozás célja?

Segíteni a közösségbe való beilleszkedést

Óvoda, munkahely, pályaválasztás, munkahely.

Segíteni a teljesebb életet, az életminőség javítását

Sport, kirándulás, táborozás, gépjármű vezetői engedély.

Segíteni a plusz jogok gyakorlásával a szociális jólétet

Szociális segítség, felemelt családi pótlék, közgyógyellátási igazolvány.

St. Vincent Deklaráció (1989)

Résztevők:

Egészségügyi kormányzatok. Cukorbeteg egyesületek. Diabetologia szakemberei. WHO Regionális irodája. Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF).

Ált. célok:

Helyi, regionális és európai szinten meg kell fogalmazni azokat a terveket, amelyek lehetővé teszik a cukorbetegség és különösen a szövődményei megelőzését, felismerését és kezelését. Ezekhez biztosítani kell a szükséges anyagi forrásokat.

Részletes célok:

Hivatalosan elismert és támogatott gondozási struktúra, cukorbeteg tartós egészségjavítása, szövődmények megelőzése (az újonnan kialakuló vakság, veseelégtelenség, amputáció csökkentése). Életminőségük javítása, betegoktatás, nevelés, szakember képzés szervezett formáinak kiépítése, diabetes kutatás támogatása. Modern információs technológiát a minőségbiztosítás szolgálatába kell állítani, mindezeket Nemzeti Diabetes Program keretében kell megvalósítani.

A küzdelemben résztvevőkkel szemben támasztott követelmények

Az érintett személy: informatív és motivált.

Környezet: informált, megértő és segítőkész.

Egészségügy: korszerű és szakszerű segítséget nyújt.

Tudomány: elkötelezett a probléma megoldásában.

Társadalom: szemléleti, jogi, gazdasági úton segíti a diabetesesek emberhez méltó életét és esélyegyenlőségét.

HÚGYÚTI INFEKCIÓ

Húgyúti patogének antibiotikum érzékenysége, a laboratóriumi diagnosztika lehetőségei

Dr. Nagy Erzsébet

Szegedi Tudományegyetem Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratórium

Húgyúti infekciók

UTI bármely életkorban előfordul, de a gyermekek a magas kockázatú csoportba tartoznak.

Gyermekkori UTI-t mindig komplikáltnak kell tekinteni, mert:

Fejlődési rendellenesség állhat a háttérben, urosepsishez vezethet, rosszul kezelve vesekárosodást okozhat.

A klinikai diagnózis nem könnyű csecsemő és kisgyermeknél:

Gyakran nincs objektív jel, ismeretlen eredetű láz, étvágytalanság, a vizelet jellegzetes szaga, anamnézisben előző UTI, családban vesebeteg.

A húgyúti fertőzések kor és nem szerinti előfordulási gyakorisága

Korcsoport	Gyakoriság (%)	Férfi/nő arány
Újszülött	1,0	1,5/1
6 év alatt	1,5–3,0	1/10
Iskoláskor	1,2	1/30
Reproduktív kor	3–5	1/50
Idős kor	10–30	1/1,5

Húgyúti fertőzésben szenvedő betegek bakteriológiai vizsgálatának eredménye

Izolált baktérium	Ambulanter kezelt 250 beteg %-a	Kórházban kezelt 150 beteg %-a
<i>E. coli</i>	89	52
<i>P. mirabilis</i>	3	12
<i>K. pneumoniae</i>	2	9
<i>Enterococcus</i>	2	7
<i>E. aerogenes</i>	0,8	4
<i>P. aeruginosa</i>	0,4	6
Egyéb <i>Proteus</i>	0,4	3
<i>S. saprophyticus</i>	1,6	0,7
<i>S. aureus</i>	0	0,7

A húgyúti patogének antibiotikum rezisztenciája az Egyesült Királyságban (1989)

Antibiotikum	Rezisztens törzsek aránya (%)	
	kórházi osztály (n = 2129)	ICU (n = 8763)
Ampicillin	39	48
Cefazolin	13	35
Ciprofloxacín	5	29
Co-trimoxazol	16	27
Nitrofurantoin	12	23
Tetracyclin	33	45

Húgyúti infekciók mikrobiológiai diagnózisa

Mintavétel nehézségei különböző életkorban. Mibe, mit és mennyit? Beküldés, tárolás körülményei. „Screening” módszerek. Antibiotikum tartalom vizsgálata. Laboratóriumban alkalmazott módszerek hogyan befolyásolják az eredményt?

Vizelet mintavétel

Spontán ürített vizelet

Katéteres vizelet:

Tartós hólyagkatéter, diagnosztikus katéterezés, uréter katéter

Suprapubicus hólyag punctióval nyert minta

Amennyiben spontán ürített vizelet vételére kerül sor, fontos, hogy a gyűjtő edény „kvázi” steril legyen.

Vizelet mintavételi problémák gyermekkorban

Újszülött és csecsemőkorban speciális mintavétel (zacskós módszer türelmet és időt igényel).

Fals pozitív lehet az eredmény, ha fiúknál fitymaszűkület van, lányoknál ha széklettel kontaminálódik a minta.

Hólyag punkciós vizelet.

Nagyobb gyerekeknél felnőttekhez hasonló, reggeli első, megfelelő mosakodást követő, középsugar vizelet.

Mibe, mennyit?

Steril vizeletgyűjtő csavaros pohár

„Kvázi” steril nyitott vizeletgyűjtő edény

Beküldés steril kémcsőben, „Uricult” rendszer, zárt, tartósítót tartalmazó cső. A minta mennyisége 3–5 ml legyen.

Beküldés, tárolás körülményei

A natív vizeletet a vételt követően 2 órán belül fel kell dolgozni. Ha ez nem lehetséges, legfeljebb 24 óráig tárolható +4°C-on. „Uricult” rendszerek esetében a szállítás időtartama és hőmérséklete kevésbé kritikus. Konzerváló szert tartalmazó csőben a vizelet hűtés nélkül is eltartható 48–72 óráig.

A laboratóriumban alkalmazott módszerek hogyan befolyásolják az eredményt

Hagyományos:	minden vizelet leoltásra kerül	
+	negatív 24 óra múlva kiadható	
„Uricult”	pozitív 48 óra múlva	csíraszám species rezisztencia
Automata:	csak pozitívak leoltása	
	negatív d.u. kiadható	
	pozitív 24 óra múlva	csíraszám species előzetes rezisztencia

A vizelet eredeti csíraszám megmarad:

Ha 2 órán belül leoltásra kerül. Ezen időn túl +4°C-on tárolva 24 órán belül oltják le. Dip-Slide módszer (Uricult), UCK (Urine Culture Kit).

A vizelet csíraszám változása az idő függvényében

	0 h	24 h	48 h	72 h	
<i>Kl. spp</i>	2×10^4	$1,4 \times 10^6$	2×10^7	2×10^8	NV
	2×10^4	3×10^4	3×10^4	3×10^4	UC+S
<i>Pr. spp</i>	8×10^5	5×10^8	4×10^9	$3,2 \times 10^{10}$	NV
	8×10^5	5×10^5	7×10^4	7×10^4	UC+S

NV: normál vizelet

Tartósított vizeletminták

Előnyök:

Egyszerű kivitelezés, pontos csíraszámolás, 48–72 óra után is változatlan csíraszámot biztosít.

Hátrányok:

A negatív mintát is tenyésztetni kell.

UC+S kit (Becton Dickinson)

A bórsav, glicerin, Na-borát konzerválószerkeket liofilezett formában tartalmazzák a csövek.

Az UC + S kit jellemzői

Minimálisan 3 ml, optimálisan 5 ml vizelet szükséges. Megfelelő hígítás esetén a baktériumokra nem toxikus. Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatot nem befolyásolja.

A vizelet mikroszkópos vizsgálata

Leukocyturia:

Natív vizeletben 10–50 gennysejt 1 µl-ben, centrifugált üledékben 10–50 gennysejt/látótér 400x nagyítással

Pyuria:

Natív vizeletben > 50 gennysejt 1 µl-ben, centrifugált üledékben > 50 gennysejt/látótér 400x nagyítással.

Nem centrifugált vizelet festése:

1 baktérium/látótér 1000x nagyítással. Gram szerint: 10^5 CFU/ml. Acridine orange-al: 10^4 CFU/ml.

Manuális vizelet screening módszerek

Tesztcsikkal végezhető vizsgálatok:

Glukóz oxidáz próba – a legtöbb Gram negatív baktérium bontja a glukózt. Diabetes mellitusban csak a ketontestek vizsgálatával együtt értékelhető! Nitrát redukció – Gram negatív baktériumok. < 6 pH fals negatív eredményt adhat! Leukocita eszteráz. C-vitamin, phenazopyridin, magas fehérjetartalom zavarja a reakciót!

Kolorimetriás szűrő vizsgálat:

FiltraCheck UTI, amely bakteriuriát, pyuriát és hematuriát mutat ki.

Egyszerű, gyors módszer. Műszert, inkubálást nem igényel, érzékenysége: 96,5%, negatív prediktív érték: 99%. A negatív mintákat nem kell tenyészteni!

Automatizált vizelet screening módszerek tenyésztés nélkül

Bac-T-Screen → filtrációs módszer, UTI-Screen → biolumineszcencia, Coulter, Questor → sejtszámolás. *Jellemzői:* Alacsony szenzitivitás, alacsony specificitás, nem tesz különbséget az élő és az elpusztult baktériumok között.

E. Coli törzsek antibiotikum érzékenysége (%)

Antibiotikum	Országos adat	Vizeletből izolált törzsek (SZOTE)
Ampicillin	58	57
Amp/sulbac	69	*
Amox/clav	89	88
Piperacillin	71	*
Cefalexin	76	80
Cefuroxim	90	92
Cefibutem	98	*
Cefotaxim	98	*
Gentamicin	95	94
Tobramycin	92	93
Netilmicin	97	98

Amikacin	99	99
Norfloxacin	94	94
Pefloxacin	94	95
Ofloxacin	95	97
Ciprofloxacin	96	99
Sumetrolim	74	76

Proteus mirabilis törzsek antibiotikum érzékenysége (%)

Antibiotikum	Országos adat	Vizeletből izolált törzsek (SZOTE)
Ampicillin	66	62
Amp/sulbac	75	*
Amox/clav	84	85
Piperacillin	74	*
Cefalexin	37	*

Cefuroxim	86	82
Ceftibutem	97	*
Cefotaxim	97	*
Gentamicin	82	80
Tobramycin	79	75
Netilmicin	95	96
Amikacin	98	99

Norfloxacin	85	82
Pefloxacin	83	80
Ofloxacin	83	82
Ciprofloxacin	90	89
Sumetrolim	46	58

***Pseudomonas aeruginosa* törzsek
antibiotikum érzékenysége (%)**

Antibiotikum	Országos adat	Vizeletből izolált törzsek (SZOTE)
Piperacillin	76	86
Ceftazidim	82	89
Imipenem	88	92
Meropenem	82	*
Gentamicin	57	28
Tobramycin	68	52
Netilmicin	64	60
Amakicin	77	71
Ofloxacin	55	31
Ciprofloxacin	72	62

***Enterococcus* törzsek antibiotikum
érzékenysége (%)**

Antibiotikum	Országos adat	Vizeletből izolált törzsek (SZOTE)
Ampicillin	98	99
Amox/clav	97	98
Piperacillin	93	93
Imipenem	87	*
Gentamicin MÉ	74	53
Nitrofurantoin	93	95

A felső húgyúti infectio pathológiája

Dr. Iványi Béla

Szegedi Tudományegyetem Pathologia

Acut pyelonephritis

A vesemedence, interstitium és tubulusok bacterialis fertőzése (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *enterobacter*, *Pseudomonas*) kapcsán keletkező \ominus gennyes gyulladás. A bacteriumok ascendáló húgyúti fertőzés révén, ill. ritkán haematogen úton (infectiv endocarditis, septicaemia) telepsznek meg a vesében.

Az ascenziót

Congenitalis obstructiv uropathia (pars prostatica urethrae-billentyű, prune-belly syndroma (hasizmok hiánya + rejtett heréjűség + hydroureter és hydronephrosis), neurogen hólyag, megaureter, ureter billentyű, ectopiás ureter, ureterocele, az ureteropelvicus junctio stenosisa) és/vagy *vesicoureteralis reflux* (veleszületetten rövid vagy hiányzó intravesicalis ureterszakasz, vizeléskor az ureter nem záródik el, és a vizelet visszajut az ureterbe és a vesemedencébe) és nem jól záródó vesepapillák miatti *intrarenalis reflux* hozza létre.

A bacteriumok intrarenalis colonisatiójának és elszaporodásának pathomechanismusa nem tisztázott.

Kísérletes és humán megfigyelések arra utalnak, hogy a vesecsatornahám a vesecsatornák lumenébe jutó kórokozókat phagocytosis-szerű mechanizmussal bekebelezi. Mivel a vesecsatornahám phagocytosomáinak nincs myeloperoxidáz-halid rendszere, a bekebelezett kórokozók nem pusztulnak el, és endotoxinjuk a hámsejtek lysisét eredményezi. A tubularis basalis membrán az endotoxinnal szemben ellenállóbb, ezért a peritubularis capillarisokban keringő neutrophil granulocytákat gyenge chemotacticus hatás éri, mely miatt relative renyhe lobsejt-emigratio, és a tubularis basalis membranon történő áthaladás során vándorlás-lassulás jön létre. Ezek a kedvezőtlen körülmények a bacteriumok robbanásszerű szaporodásához vezetnek.

Acut pyelonephritisben morfológiailag az interstitiumban gócosan neutrophil granulocytás és monocytás beszűrődés, az ilyen területeken keresztül haladó gyenge falszerkezetű gyűjtőcsatornáknak gyulladásos ruptura, gennysejtes cylinderek észlelhetők. A lobosodás nemritkán gennyes beolvadással jár. Ha az elvezetőrendszerben elfolyási akadály van, néhány nap alatt a kéregben és velőben elszórtan számtalan tályog alakul ki. A legtöbb esetben a megfelelő és idejében elkezdett antibiotikus terápia a tályogképződést megakadályozza.

A pyonephrosis (uretert, vesemedencét, vesekelyheket genny tölti ki), valamint a vesepapillák necrosis (papillitis necrotisans) gyermekkorban ritka szövödmény.

Chronicus pyelonephritis

Morphológiailag torzult kehelyrendszer (tompult papillacsúcs, tágult és elsimult kehely) és a kehelydeformitás felett a parenchymában chronicus interstitialis gyulladás kapcsán keletkezett durva, corticomedullaris heg jellemzi. Két formáját különítik el:

Chronicus obstructiv pyelonephritis. Húgyúti elzáródás és ismétlődő parenchymafertőzés hozza létre. Lehet kétoldali (pars prostatica urethrae-billentyű esetén), vagy egyoldali (ureterkövesség, ureter obstructiv rendellenessége).

Refluxhoz társuló chronicus pyelonephritis. Vesicoureteralis és intrarenalis reflux, és ismétlődő parenchymafertőzés eredményezi. Ez a forma is lehet kétoldali, ill. egyoldali.

Mikroszkóposan a heges területeknek megfelelően gócos interstitialis fibrosis és mononuclearis sejtes beszűrődés (lymphocyták, kevesebb macrophag és plasmasejt), valamint tubulusatrophia észlelhető. A sorvadtt proximális csatornák lumen nélküliek, glomerulussal való kapcsolatuk megszűnt (atubularis glomerulusok), a sorvadtt distális nephronszakaszok egy része tág, lumenükben fehérjecylinder helyezkedik el, a szöveti kép pajzsmirigyszerűvé válik. A nem sorvadtt gyűjtőcsatornák falában és lumenében neutrophil granulocyták helyezkedhetnek el (chronicus aktív gyulladás). A heges területeken áthaladó arcuata és interlobularis arteriákban obliterativ endarteritis látszik.

A kétoldali chronicus pyelonephritis az idült veselégtelenség jelentős oka. Magyarországon a haemodialysált betegek mintegy 20%-ában az alapbetegség interstitialis nephritis, ezen belül pedig idült pyelonephritis.

Ask-Upmark vese. Reflux nephropathiára visszavezethető egy- vagy kétoldali segmentalis hegesedés, jobbára a felső pólusnak megfelelően. Régebben – helytelenül – segmentalis hypoplasiának tartották.

A gyermekkori húgyúti infekciók diagnózisa és kezelése

Dr. Túri Sándor

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

A veseinfekció jelentőségét alátámasztó adatok

A betegek egy csoportjában már a korai életkorban kialakul veseparenchyma károsodás (VPK) HUTI nélkül is.

A vesetranszplantált gyermekek 29%-ában a veseelégtelenség oka a krónikus pyelonephritis volt.

A vpk-ban szenvedő terhes nőkben gyakoribb a hypertonia, a HUTI, a koraszülés és a spontán abortus.

Kétségek a húgyúti infekcióban és a VUR-ban

Ransley és Risdon (1975.): a veseparenchyma károsodás (VPK) oka a húgyúti infekció. (HUTI)+VUR.

Coward és Chambers (1999.):

VPK kialakulhat VUR nélkül is.

VPK kialakulhat in utero és nem megelőzhető

VUR előfordulhat már a születéskor is VPK-val társulva HUTI nélkül.

Végstádiumú veseelégtelenség lehet kicsi zsugorvesékkel előzetes HUTI nélkül. Ez lehet a vesedysplasia csoport.

A jelenlegi technikával a HUTI által okozott VPK és a dysplasia nem mindig különböztethető meg.

VUR nélküli pyelonephritis ugyanúgy recidiválhat, mint VUR-al. Ez megkérdőjelezi a VUR szerepét recidív HUTI-hoz társult VPK-ban.

A vesehegesedés pathomechanizmusa

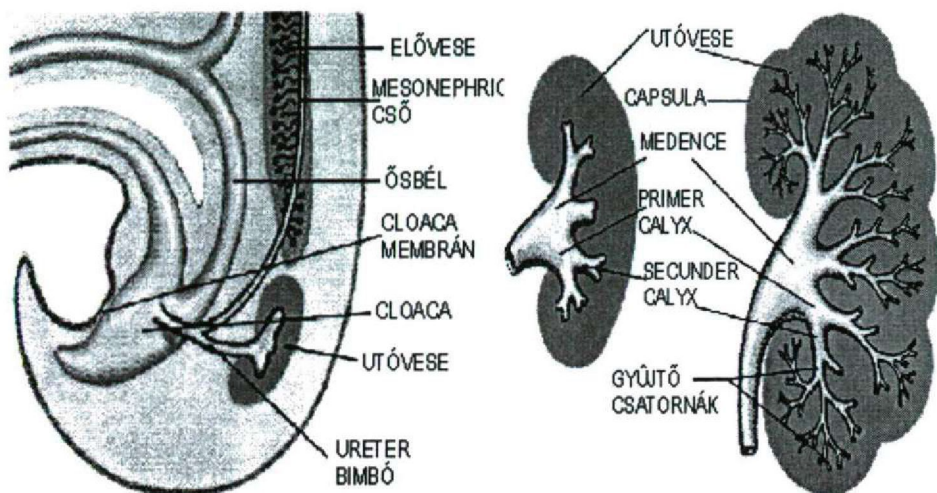
a) Az ectopiás embrionális ureter bimbó abnormális vesefejlődést indukál dysplasiával, vagy a vesefejlődés folyamata leáll, amely dysplasiát indukál. A Wolf-cső caudális végén az ectopiás ureter orificium a rövid intramuralis szakasza miatt refluxos lesz.

A proximális szakaszon az ureter bimbó nem tud centrálisan becsatlakozni a vese blastomába, amely hypoplasias vagy dysplasiás vesét okoz.

b) A steril reflux (valószínűleg immunológiai alapon) vesekárosodást okoz.

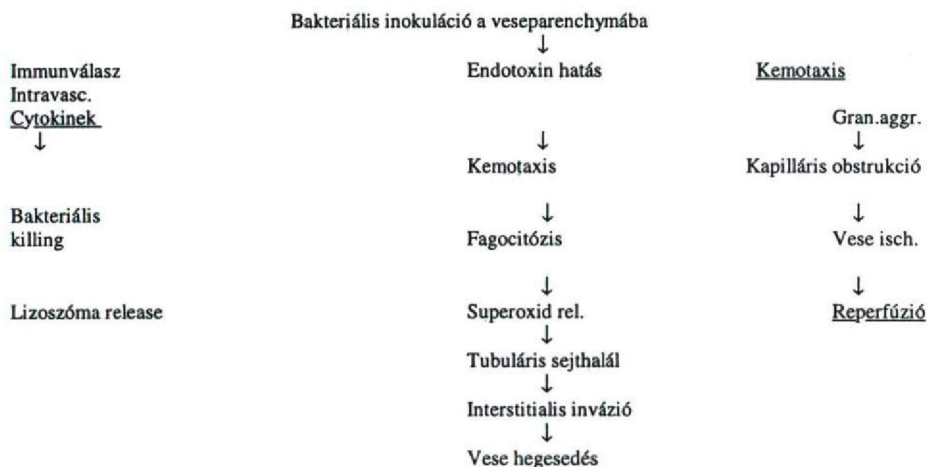
c) A fertőzött vizelet vese papillába történő intrarenális refluxa gyulladáshoz vezet, amely károsítja a veseparenchymát.

Az antenatalisan észlelt reflux súlyosabb és főleg fiúknál fordul elő, szemben a postnatalisan észlelt refluxszal.



1. ábra. A vese és a húgyutak fejlődése

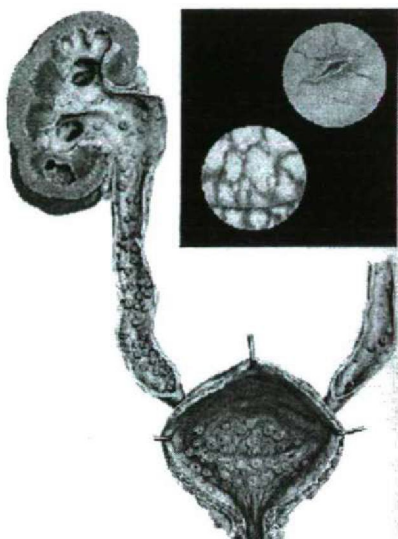
Az akut pyelonephritis patogenezise



Az infekció formái

akut

recidiváló:	azonos kórokozóval 6 héten belül
reinfekció:	eltérő kórokozó
krónikus:	tünetesegény, maradandó vesekárosodással
perzisztáló	>1 hónapja tart
komplikált:	organikus vagy funkcionális urol. rendell.
nem komplikált:	hajlamosító tényező nincs



2. ábra. A húgyutak akut gennyes gyulladása

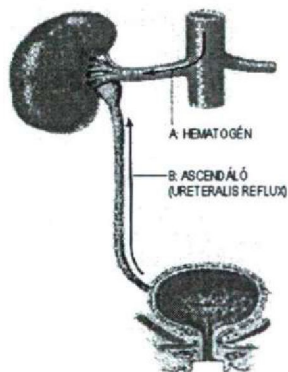
Húgyúti infekciók

Ép húgyutak mellett:

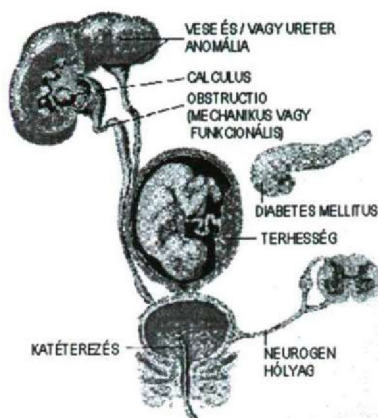
Asymptomaticus bacteriuria
Cystitis (bacteriális, virális, haemorrhagiás)
Pyelonephritis (acut, recidiváló, chronicus)

Húgyúti rendellenességek talaján:

Obstructív uropathiák
veleszületett – stenosis
szerzett – nephrolithiasis
Vesicoureteralis reflux
Neurogen hólyag



3. ábra. A húgyúti infekció terjedése



4. ábra. A húgyúti infekció okai

A húgyúti infekció klinikai megjelenése gyermekkorban

Akut (reverzibilis)

Hólyag:

- Urothelium oedemája és gyulladása
- Pyuria
- Haematuria
- Gyakori vizelés
- Hasi fájdalom
- Dysuria
- Vizelet retenció

Ureterek:

- Tranziens vesicoureteralis reflux
- Csökkent ureter peristaltika

Pyelonephritis csecsemő- és gyermekkorban a következő tünetekkel járhat:

Típusos tünetek

- magas láz
- deréktáji fájdalom
- elesettség
- fokozott szüllyedés
- leukocytosis

Atípusos tünetek (csecsemőknél)

- étvágytalanság
- elhúzódó icterus
- anaemia
- haspuffadás, hányások

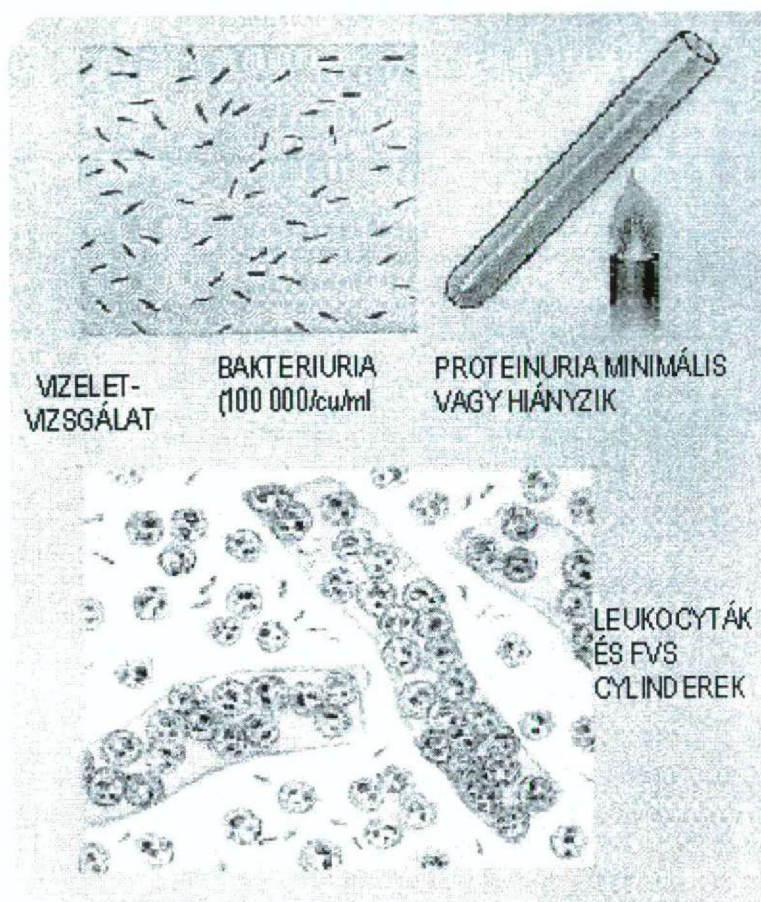
Cystitis

Etiológia:

- bakteriális
- virális adeno 11, 21-es típus
- egyéb gyógyszer-vegyszer
- Idegentest

Tünetek:

dysuria
pollakisuria
pyuria
haematuria
alhasi fájdalom, általános tünetek hiánya



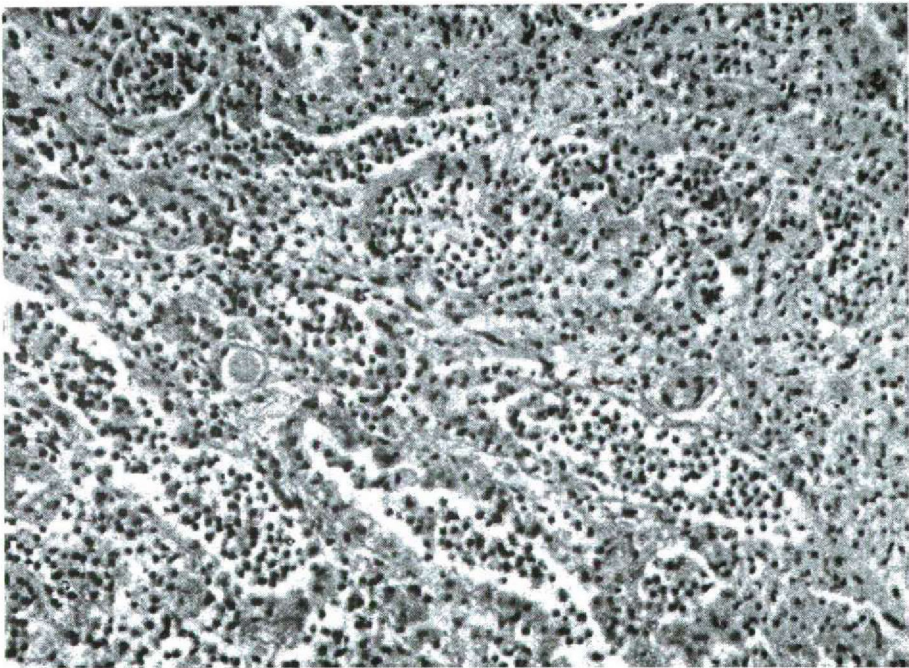
5. ábra.
Laboratóriumi
tünetek húgyúti
infekcióban

Húgyúti infekció kórokozói gyermekkorban

Kórokozók	Fiúk	Leányok
E. coli	40%	88%
Proteus spp.	52%	55
Staphylococcusok	4%	6%
Streptococcus faecalis	4%	1%



6. ábra. Akut pyelonephritis patológiája. A vesében gennyes tályogok



7. ábra. Akut pyelonephritis szövettana. Tubulointerstitialis leukocytá infiltráció

Újszülöttkori húgyúti infekciók

septicus állapot

szegényes tünetek

mérsékelt láz

ismétlődő hányások

táplálhatatlanság

elégtelen súlygyarapodás

elhúzódó icterus

irritabilitás

Incidencia: 0,1%

fiú-lány arány: 3:1

Etiológia:

75% *E. coli*

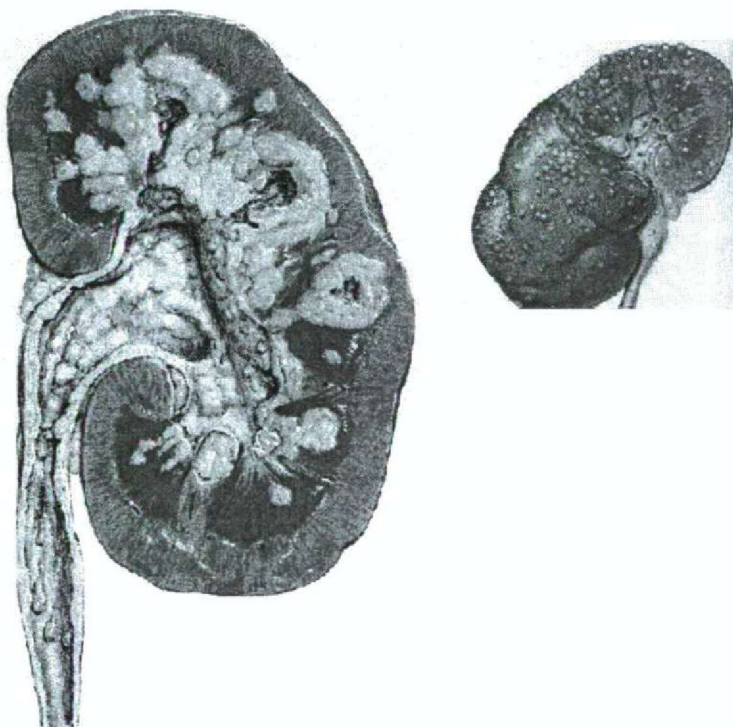
25% Gram neg. bélbakt. Gram poz. coccus

Infekció terjedése:

haematogen úton → sepsis részjelenségeként

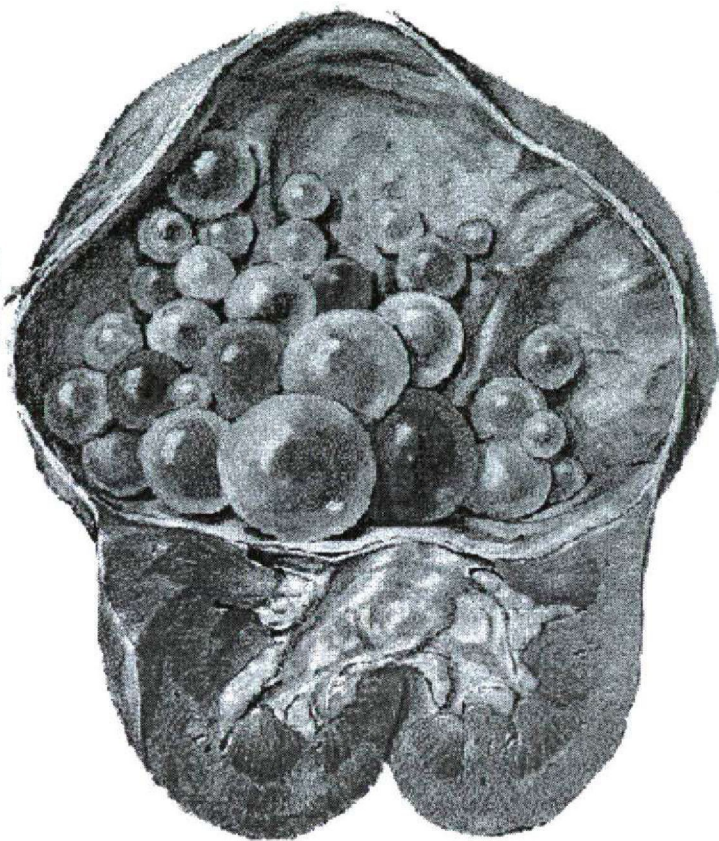
ascendáló úton → urosepsishez vezethet

Protozoon infekció vesében



8. ábra. TBC eredetű veseinfekció

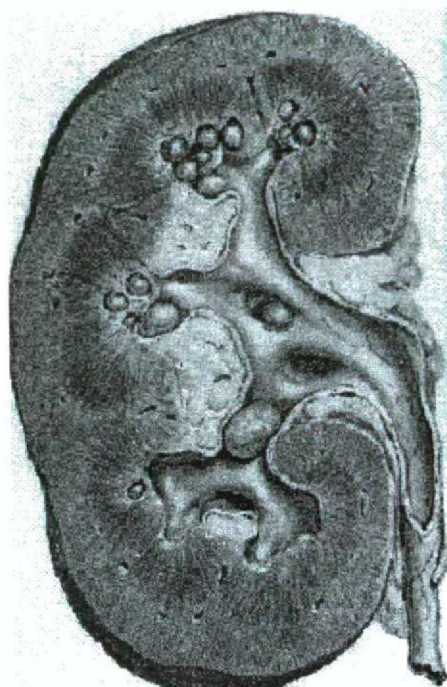
MULTIPLEX
NAGY
CYSTÁK A
VESÉBEN



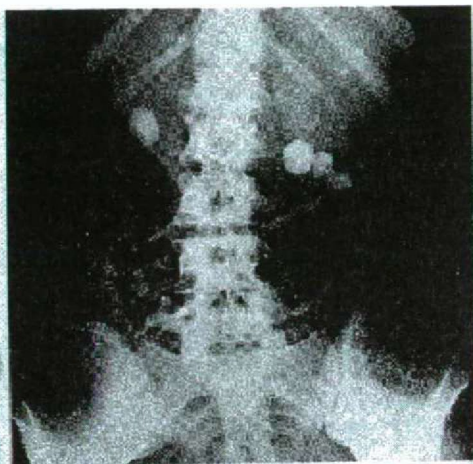
9. ábra. Vese Echinococcosis

Húgyúti infekcióra hajlamosító tényezők

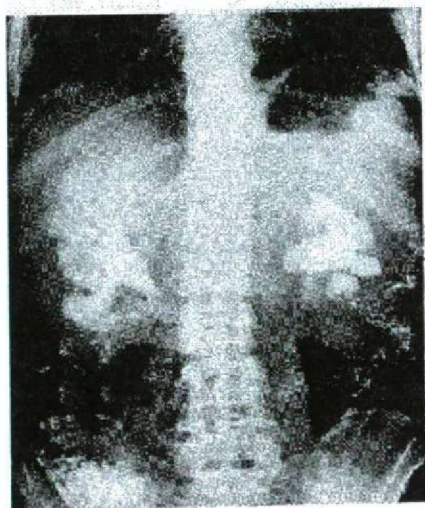
fokozott váladékozás
residualis vizelet
elfolyási akadály
vesicoureteralis reflux
kövek
strukturális eltérés
 veleszületett
 szerzett
diabetes mellitus
beavatkozások
obstipáció



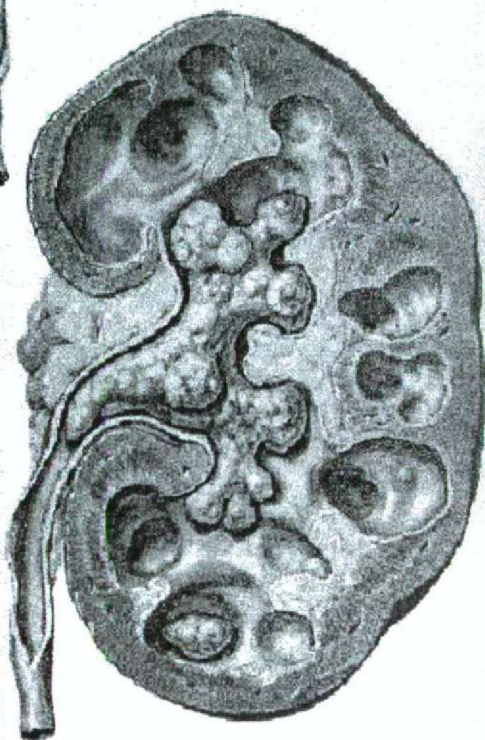
MULTIPLEX KIS KÖVEK



MULTIPLEX VESEKÖVESSÉG

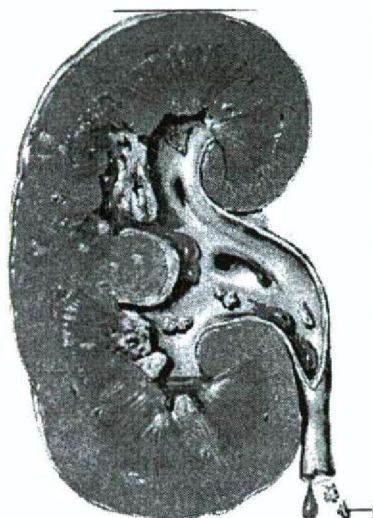


KÉTOLDALI ÖNTVÉNYKŐ

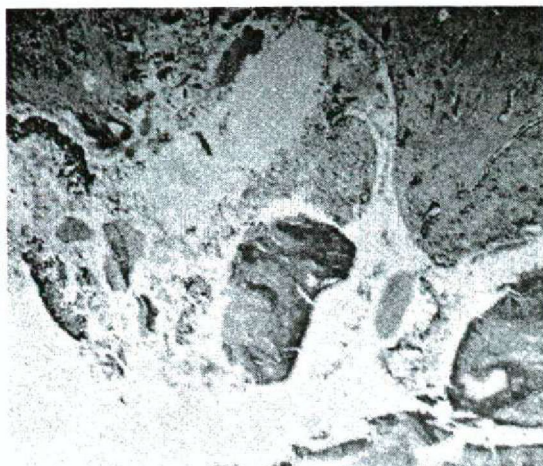


ÖNTVÉNYKŐ

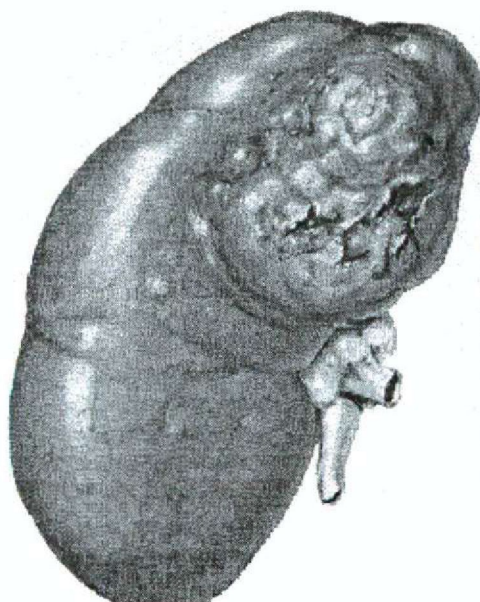
10. ábra. Vese-kövesség



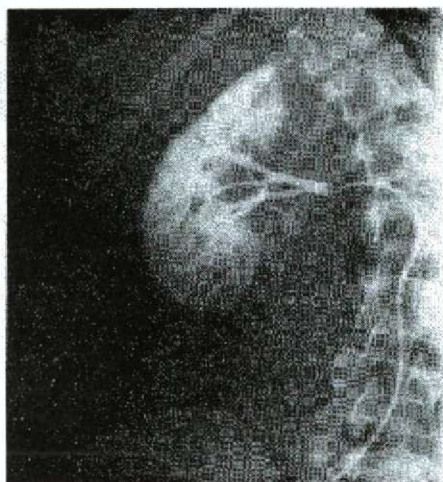
11. ábra. Necrotizáló papillitis



12. ábra. Necrotizáló papillitis szövettana



13. ábra. Vesetályog



14. ábra. ARTERIOGRAM: Vesetályog a vesepólusában, lumbalis scoliosis



A következőkben bemutatunk néhány laboratóriumi módszert a pyelonephritis és a cystitis elkülönítésére:

Az alsó húgyúti infekció és a pyelonephritis differenciál diagnózisa

	cystitis	pyelonephritis
Ellenanyag válasz:		
szérum E. coli o. antitest	norm.	emelkedett
lipid-A antitest	norm.	emelkedett
vizelet baktérium		
felületi antitest	IgA	IgG
Indirekt módszer:		
DMSA	norm.	hegesedés
Klinikai tünetek		
laboratóriumi eltérések:		
CRP, We, fvs szám	norm.	emelkedett
Tubuláris károsodás		
biokémiai markerei:		
beta2-microglob.	norm.	emelkedett
LDH isoenzim 5	norm.	emelkedett
N-acethyl-glucosaminidáz	norm.	emelkedett
koncentráló képesség	norm.	csökkent

A DDAVP-teszt és a szérum kreatinin értékek összehasonlítása

	n	Vizelet ozmolalitás mOsm/kg H ₂ O x ± SD	Szérum Kreat. μmol/l
1. Pyelonephritis + Obstr. uropathia	13	467±194	122±34
2. Pyelonephritis	17	708±184	92±24
3. Cystitis	15	1055±74	91±17
4. Kontroll	15	1184±131	92±8

A vizelet β₂ microglobulin (Vβ₂M) kiválasztás és a vese koncentráló képessége (DDAVP teszt) pyelonephritisben

	n	Vβ ₂ M mg/24 h x ±SD	Vizelet ozmolalitás mOsm/kg H ₂ O
1. Pyelonephritis	16	1,32±0,15	743±234
2. Pyelonephritis + Obstr. uropathia	14	1,86±0,33	564±242
3. Kontroll	15	0,26±0,08	1180±81

Vizelet β-glucuronidase aktivitás pyelonephritisben

	n	V/24 h (x±SD)
1. Pyelonephritis	25	0,42±0,09
2. Kontroll	20	0,11±0,04

Az aszimptomatikus bakteriuria gyakorisága kor és nem szerint

Kor	Fiúk (%)	Leányok (%)
Koraszülöttek	5-10	5-10
Érett újszülöttek	1-2,7	0-1
Kisdetek	0,2	0,8
Iskolások	0,02	1,3-2,4
Serdülők	0,5	3,5-5

A húgyúti infekció klinikai következményei gyermekkorban:

Vesék

oedema
emelkedett RBF és GFR
tubularis károsodás, enzimuria, tubularis proteinuria
koncentrálóképeség károsodása, dehydratio
elektrolit zavarok
acut veseelégtelenség (újszülöttek)

Szisztémás következmények

láz, lethargia, súlyvesztés, sárgaság, hányás, hasmenés, hasduzzanat, és septicaemia

Krónikus (irreverzibilis)

focalis hegesedés
diffúz károsodás

A vesekárosodás rizikófaktorai pyelonephritisen

Obstrukció

Reflux dilatációval

Fiatal kor

Megkésett kezelés

Recidivák száma

Szokatlan baktérium

Vesehegesedés a reflux fokozatának függvényében

(444 beteg 1. Pyelonephritis-ként diagnosztizált húgyúti infekcióban)

VUR Fokozat	Betegszám	Vesehegesedés (%)
0	278	15 (5)
1	29	3 (10)
2	99	17 (17)
>3	38	25 (66)

Összefüggés a pyelonephritis gyakorisága és a vesehegesedés között

Pn-ek száma	Betegszám	Hegesedés (%)
0	141	7 (5)
1	366	32(9)
2	98	15(15)
3	35	12(34)
> 4	24	14(58)

A húgyúti infekció kezelése

I. Aszimptomatikus bakteriuria – kezelést nem igényel.

II. Cystitis – célzott antibiotikus kezelés 5–7 napig bő folyadékbevitel.

III. Pyelonephritis – 10-14 napig célzott antibiotikus kezelés, majd 6-8 hétig fenntartó antibakteriális kezelés
(nem komplikált esetben).

1-2 évig fenntartó antibakteriális kezelés nem operált reflux esetén.

Antibakteriális kezelés gyermekkori húgyúti infekcióban

oxolinsav
trimetoprim
cephalosporinok
nitrofurantoin
co-trimoxazol - trimetoprim
ampicillin
amoxicillin-klavulánsav
aminoglycosidok

Az alacsony dózisu profilaxisra ajánlott gyógyszerek

nitrofurantoin 1 mg/kg
oxolinsav 5 mg/kg
trimetoprim-cotrimoxazol 0,5–0,5 mg/kg
cephalosporinok (1st., 2nd. Gen.)
amoxicillin-klavulánsav 156–375 mg/nap

A húgyúti infekciós betegek gondozása

24 órán belül: a vizelet steril

2-3 napon belül: a láz és egyéb tünetek megszűnnek

4-5 nap után: a CRP < 20 mg/l

2-3 hétig: a We fokozott

2-3 hónapig: a vizelet koncentráló képesség csökkent

Az alsó húgyúti infekció gondozása területi feladat

A többi húgyúti infekció gondozásának irányítását a terápiát beállító intézet végzi

Ellenőrzés

1. évben:

a kezelés 3. hetében

a kezelés befejezése után 1 héttel (7. hét), majd havonta

2. évben: 4 havonta

3. évben: 6 havonta

Minden lázas betegség kapcsán kontroll!

Felszabadítás

Predisponáló fejlődési rendellenesség hiánya esetén teljes tünet- és panaszmentesség után 2 év múlva.

Terhelhetőség

ágynyugalom: akut tünetek után 10 napig

iskolába indítás: akut tünetek után 3 hét múlva

testnevelés: 1/2 év után megengedhető

versenyszerű sport: 1 év után

Védőoltások

primovaccinatio (Morbilli, Polio) a kezelés befejezése után 3 hónappal
egyéb védőoltások a kezelés után 1 hónappal

Milyen klinikai tünetek utalhatnak anatómiai eltérésre?

recidiváló pyuria, bacteriuria
tisztázatlan eredetű dystrophia, ill. anaemia
vizelet kiürítési zavarok
enurézis (főként diurna)
tisztázatlan eredetű veselégtelenség
genitáliák vagy más szervek fejlődési hibái
hasi tumorok, görcsös hasi-, deréktáji fájdalom
hypertónia
haematuria
polyuria

Diagnosztikus vizsgálatok pyelonephritis esetén

vizelet vizsgálat (rutin és bakt. tenyésztés)
vesefunkciós vizsgálatok
hasi ultrahang
izotóp vizsgálatok DTPA, DMSA, MAG3
mictios cysto-urethrographia
intravénás pyelographia

Képfalkotó vizsgálatok szenzitivitásának és egyéb jellemzőinek összehasonlítása

Információ	Szenzitivitás	Specifitás	Sugárzás	Ár	Megjegyzés
UH					
vese ureter	jó	jó	0		operator dependens
hólyag kiürülés	kp	kp	0	olcsó	
VUR	kp	kp	0		
parenchyma	kp (súlyos e.)	kp	0		Doppler+ UH javítja az inf-t
	enyhe: gyenge	gyenge (enyhe e.)			
MCUG					
VUR	jó	jó	120	\$\$\$	a VUR elnézhető
Urethra	kiváló	kiváló		\$\$\$	psychés stresszt okoz
DTPA					
parenchyma					
károsodás	jó	jó	110	\$\$\$	
MAG 3					
obstructio	jó	jó			
VUR	kp/jó	kp/jó		\$\$\$	spontán vizeletürítés
DMSA				(CNR equiv.)	
Parenchyma					
károsodás	kiváló	kiváló	80	\$\$\$	hegesedés kimutatás operator dependens Ac.Pn.után 3-5 Hónapot várni kell
vese anatóm	kp.	kp.			
IVP					
Anatómia:vese, ureter, hólyag, urethra	jó	jó	200	\$\$-\$\$\$	Invazív, magas osm. Allergia

\$\$\$: költséges

Húgyúti fejlődési rendellenességek kezelése

Dr. Füzesi Kristóf

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

A húgyúti fejlődési rendellenességek egy része már a praenatalis ultrahang diagnosztika során észlelésre kerül, de az esetek egy jelentős részében klinikai tüneteket megelőzően, csecsemő, kisded korban a malformatio felismerésre kerül. Ezen tény magyarázza azt, hogy az esetek többségében a vesekárosodást megelőzően sor kerül a korrekciós műtétekre és minimálisra csökkent a nephrectomiák száma.

Leggyakrabban előforduló, sebészeti beavatkozást igénylő anomáliák a következők:

Multicystás vesedysplasia, pyeloureteralis stenosis, ureterovesicalis stenosis, ureterocele, kettős üregrendszer, urethra billentyű, húgyhólyag extrophia.

A multicystás vese észlelése nem jelent egyértelműen műtéti indikációt a diagnózis időpontjában, hanem postnatalisan végzett ultrahang követés kapcsán dől el a teendő.

Pyeloureteralis stenosis

Az ezen szinten fennálló obstruktív uropathiák többsége már intrauterin észlelésre kerül az utóbbi időben. A postnatalis követés során az a tapasztalat, hogy az észlelések egyharmadánál rövidesen eltűnik a táguulat, újabb egyharmadánál hosszú ultrahangos követés után dől el a teendő (többnyire műtéti beavatkozás nélkül) és a fennmaradó egyharmadnál a műtét elkerülhetetlen.

Műtéti indikáció felállításához ultrahang vizsgálat, diuresis, renographia és esetleg kiválasztásos urographia szükséges.

A különböző eredetű stenosis típusoknál a megoldás változó:

Típusos, fibroticus, S-alakú ureter megtöréssel járó stenosis esetén a szűkült rész resectioja és többnyire Anderson-Hynes típusú pyelon plasztika a megoldás. (1. kép.)

Az ureter atípusos eredését követő pyelontágulat is többnyire plasztikát igényel. Ez a beavatkozás általában a magas eredésű ureternek a pyelon legalsó pólusával való anastomizálása.

A ritkán előforduló, a distalis ureterbe boltosuló nyálkahártyaredő anomália esetén általában Y-V típusú plasztika elégséges.

Érleszorítás a vese alsó pólusához vezető aberráns arteria kompressziójából adódik, amit „deliberáció”-nak nevezett beavatkozással lehet megoldani.

Vízszonylag ritka felső húgyúti obstrukció egy típusos anomália az úgynevezett retrocavalis ureter. Ennek műtéti megoldása általában az ureter resectioja majd vég a véghez történő anastomizálása útján történik. (2. kép.)

Hydronephrosis kialakulhat még szerzett módon, beékelt kő vagy gyulladás következtében, amelyek nem igényelnek műtéti megoldást.

Műtét során többnyire egy transzrenalis katétert hagyunk a vese üregrendszerében, amelyen a pyelon magasságában több lyuk van. A vese mellé draint teszünk. A drain eltávolítása 1 nap, a katéteré pedig 8 nap után történik.

A postoperatív követésben általában elegendő ismételt ultrahang és vizeletvizsgálat. Ezen anomália korrekció utáni kimenetele többnyire igen jó. A műtét után 4 hónapig szedetünk gyógyszert infectio megelőzésre, pozitív vizelet esetén tenyésztés után célzott antibiotikumot. A 4 hónapos követés után újabb 3 hónap, majd fél év illetve 1 év után esedékes az ellenőrző vizsgálat.

Vesicoureteralis obstrukciót okozó malformatiok

Az ureterek alsó szakaszának szűkülete az urológiai fejlődési rendellenességek egyik legfontosabb csoportját képezi. A malformatio hátterében számos anatómiai variáció áll, következményes urodinamiai eltérést és vesekárosodást okozva. (Chavalla membrán, intrinsic ureterobstrukció, ureterocele.)

Az ureter obstrukciója és a vese dysplasia között összefüggés van, aminek a magyarázata lehet, hogy a kettő párhuzamos teratogén folyamat vagy az intrauterin ureter obstrukció dysplasiához vezet.

Az ureter alsó szakaszának stenosisa valamint az ureterocele a húgyvezeték tágulathoz megaufterez vezet. Az ureter szűkület kezdetben a peristalticus hullámok amplitúdójának növekedéséhez majd az izom összehúzódás effektivitásának csökkenése után dilatatiohoz vezet. Ha a vizelet továbbítás az összehúzódások következtében nem következik be, az obstrukció dekompenzálódik, pangás és infectio jön létre. Ezen pathológia ismerete a megoldás szempontjából fontos.

A tünetek és a diagnosztika az előző előadásban elhangzott, itt most csak a műtéti indikációra térnénk ki. A döntést befolyásolja azon tény, hogy műtét a technikailag lényegesen nehezebb ezen szintű obstrukció megoldása mint a pyeloureteralis határá, és bizonyos kor, illetve méretek a feltételei a műtét várhatóan eredményes kimenetelének. A műtéti indikációt általában ultrahang vizsgálat, diuresis renographia de sok esetben csak kiválasztásos urographia után állíthatjuk fel. Cystoscopia és az ureter retrograd feltöltése esetenként szükséges lehet, bár ajánlatos ezen beavatkozás elvégzésének megelőzése amennyiben a stenosis lokalizálása és a műtét indikációja más vizsgálattal eldönthető. Cystoscopia során gyakran normális szájadék látható ureter stenosis esetében is. A katéter felvezetése nem közömbös mivel a beavatkozás után kialakuló oedema órák múlva az obstrukció komplettizálódásához vezethet.

Az anomália kezelése egyértelműen műtéti beavatkozás: a szűkült szakasz resectioja és a neoimplantatiók egyik fajtájának elvégzése ajánlott. A pyeloureteralis obstrukciókkal ellentétben a vesicoureteralis szintű stenosis műtéti megoldásának időpontjában nem egységes az álláspont. Újszülött vagy néhány hónapos csecsemő vékonyfalú hólyagjában jól működő submucosus alagutat képezni nem könnyű. Többen ezért átmeneti percutan nephrostomiát vagy ureterocutancostomiát ajánlanak primer beavatkozásként és a neoimplantatiót később, 1 éves kor körül javasolják.

Tapasztalataink szerint vizelet eltérítések esetén észlelt gyakori infectio előfordulás miatt mi előnyben részesítjük a korai életkorban végzett neoimplantatiót. Néhány hetes korban, kifejezett uretertágulat esetén azonban elkerülhetetlen az átmeneti diverzió, ami a mi gyakorlatunk szerint ezen anomália esetében vég- ureterocutanstoma.

A stenosis megoldására legelterjedtebb eljárások Leadbetter-Politano és Cohen névéhez fűződnek. (3-4. kép.)

Jelen álláspont szerint a tág és kanyargós utererek szűkítése és megrövidítése csak akkor indokolt, ha annak átmérője több mint a fele a tervezett alagút hosszának. Amennyiben az uretert szűkíteni kell, a szerzők többsége újabban csak olyan hosszúságú szűkítést javasol, amilyen az alagút hossza. A kiegyenesített, megrövidített ureter proximalis szakaszának tágulata többnyire spontán csökken.

Valamennyi műtétnél igen fontos az ureter vérellátásnak megkímélése, megfelelő hosszúságú alagút készítése és elégséges resectio. A neoimplantatio során az ureterek sínezése javasolt, amelynek időtartama változó, de általában 8-14 nap. A hólyag megnyitása miatt urethra katéter alkalmazása és epicystostomia javasolt.

Az ureterek tágulatának gyakori oka az ureterocele, (u.c.) amelynek a lényege a distalis ureter szakasz cysticus tágulata, a submucosus területre lokalizálva. (5. kép.)

Az ureter szájadék lokalizációja alapján orthotop vagy ectopias típus különböztethető meg. Az ectopiás cele többnyire jelentős obstrukciót okoz és kettős üregrendszerrel társul, míg az orthotop méretében kicsi általában nincs hatással a felsőbb húgyutakra.

Az ureterocelék gyakran társulnak a hozzátartozó vese fejlődési zavarával dysplasiájával. Az ureterocele fölött nyíló, az alsó vesepólushoz tartozó ureterben gyakran alakul ki reflux. A nagy méretű cele az ellenoldali ureter szájadékot is komprimálhatja.

A megoldás dilemmáját a nagyméretű és korai életkorban tüneteket okozó u.c.-k jelentik. A műtéti megoldás két csoportba sorolható: palliatív megoldás és végleges korrekció. A beavatkozás típusát lényegesen befolyásolja a felső pólus funkciója. Amennyiben izotópos vizsgálattal működő veseszövet nem igazolható, akkor ezen pólus eltávolítása szükséges. Súlyos infekció esetében vagy rossz általános állapotban lévő csecsemőn tehermentesítő percutan nephrostomia mérlegelhető.

A beavatkozás után az érintett vese működőképessége határozza meg a további teendőt. Hasonló palliatív megoldás az igazolt compressiót és refluxot okozó, vizeletürítést akadályozó u.c. endoscopos beégetése.

A végleges megoldás alternatívái az egy vagy két ülésben történő teljes rekonstrukció.

Két ülésben végezhető beavatkozások: a vese feltárása és a nem működő pólus resectiója, az érintett u. eltávolítása. Működő vese estén az első műtétkor a két üregrendszer anastomosisa és a distalis ureterszakasz resectioja végezhető. Mindkét esetben az u.c. in situ marad. A második ülésben az u. c. eltávolítása és a másik u. neoimplantatioja végezhető el. Amennyiben az első műtét után az u.c. összeesik, a másik u-ban nem alakul ki reflux, úgy a hólyagfeltárássra nem kerül sor.

Kétüléses megoldás kínálkozik hólyagfeltárással elsődlegesség esetén is. A feltárt hólyagban az u.c. resectióját követi a hozzá tartozó u. kiszáraztatása a bőrre, egyidejűleg a másik u. neoimplantatioja. A felső pólus funkciója a követés során megítélhető, és annak eltávolítása vagy a két üregrendszer összeköttetése második ülésben végezhető el.

A korai posztoperatív szak teendői, valamint a nyomon követés feladatai jelentős részben a neoimplantatioval kapcsolatosak. A műtét utáni követés időtartama és a javasolt ellenőrző vizsgálatok időpontja nem egységes.

Antibiotikumot a vizelet fertőzöttségétől függően, de legalább 4 hónapig ajánlott adni.

Az ellenőrző vizsgálatok a neoimplantatio után a stenosis, illetve a VUR megítélésére történnek. Reflux MCU-val igazolható, illetve kizárható. Stenosis meg-

ítélésében az ultrahangnak elsődleges szerepe van, azonban sokan elengedhetetlennek tartják a kiválasztásos urographia elvégzését. Tapasztalataink szerint az ultrahang és a diuresis renographia elégséges az üregrendszeri tágulat és a vizeletfolyási akadály mértékének a megítélésére.

Az ureterek fejlődési rendellenességének jellegzetes csoportját képezi az ureter-ectopia.

Az anomalia lényege, hogy az ureterszájadék nem a trigonum felső szélein található, hanem ectopiásan a mellékelt képeken látható helyeken. Az anomália ritka, első sorban inkontinencia, enuresis miatt kezelés alatt álló gyermekeknek kell erre gondolni.

Subvesicalis szűkületek

A hólyag alatti szűkületek változatos anomáliai képezik az obstruktív uropathiák harmadik fő csoportját. Az e csoportba tartozó kóros elváltozások jelentős részében érintett a hólyag, az ureterek és a vesék is. Gyakran a következményes uréter- vagy vesetágulat hívja fel a figyelmet a folyamat hátterében álló subvesicalis elfolyási akadályra.

Az anamnesis (hogyan vizek a gyermek), a vizeletürítés megtekintése (cseppekben, dysuria, hasprés) radiológiai és endoszkópos vizsgálatok elsődleges szerepet játszanak a húgycsőanomáliák felderítésében.

A hátsó húgycsőbillentyű fiúkban fordul elő, és elsősorban újszülöttekben és fiatal csecsemőkben, közvetlenül veszélyezteti a beteg életét. Hosszabb távon veseelégtelenséghez vezethet.

Ha a colliculus seminalistól a nyálkahártya a húgycsőkimenet irányában nem hosszanti, hanem kissé haránt irányú ívet képez, akkor a vizeletkiáramlaskor a vitorlaszerű nyálkahártyaredő akadályozza a vizeletfolyást. (6. kép.)

A billentyű okozta vizeletfolyási akadály következményeként a proximális urethraszakasz kitér, a hólyagürülés akadályozottá válik. A tartós és fokozott intravesicalis nyomás hatására a m. detrusor hypertrophisál, a hólyag fala megvastagodik. Az izomrostok között nagyszámú és változó nagyságú pseudodiverticulum alakul ki. Az ureterszájadék környéki kiboltosulások vesicoureterális átmenet szűkületét okozzák. A vizeletfolyási akadály következményeként az ureterek gyakran tágultak és kanyargósak, a pyelon dilatált.

Az elváltozás enyhe eseteiben elegendő a konzervatív kezelés. Újszülöttek, csecsemők súlyos, azotémiás állapotában először a dehydratiót, az elektrolitzavarokat, az acidosist kell megszüntetni. Szükséges a célzott – vagy ennek hiányában nagy dózisú – széles spektrumú antibiotikum adása. Hólyagkatéteren keresztül ki kell üríteni a retinált vizeletet. Idősebb gyermekekben kielégítő vesefunkció esetén a billentyűk endoscopos eltávolítása (elektrocoagulatio) minden különösebb előkészítés nélkül elvégezhető, ami után néhány napra ajánlatos a vizeletelvezetés biztosítására műanyag katétert helyezni a hólyagba. A billentyűk endoscopos resectioja nagy tapasztalatot igényel. A túl radikális égetés az érintett urethraszakasz strikturáját, a vizelet incontinenciáját válthatja ki.

Többen az urethra billentyűk destrukcióját úgy végzik, hogy 2–3 hétre vastag katétert helyeznek a húgycsőbe, ami által a vékony falú valvulák destruálódnak. Ma a modern, kis méretű endoszkópok birtokában előnyben részesítjük a műszeres billentyű eltávolítást.

Amennyiben a tartós hólyagkatéterezés vagy a billentyűk eltávolítása nem biztosítja a vesékből és az ureterekből a vizelet ürülését, a praeuremias állapot nem szűnik meg, a láz továbbra is persistál, akkor indokolt a kétoldali supravescalis vizeleteltérítés (ureterocutaneostoma) végzése. Ezt követően az újszülöttek, csecsemők állapota általában gyorsan javul, és kedvező feltételek teremtnének a még meglévő urethrabillentyűk eltávolítására, majd ezt követően a vizeleteltérítés megszüntetésére. A tág ureterek kiegyenesítésére szükség szerint neoimplantatiojára az általános állapot rendezése, az urológiai patológia javulása, a somaticus fejlődés megindulása után kerülhet sor.

Hátsó urethra polip

A verumontánus tájáról kiinduló, hosszú, kocsonyás, fibrotikus szövetelemekből álló polip is okozhat vizeletelfolyási akadályt. A tünetek – enyhe dissuria, teljes vizelési képtelenség – a polip nagyságától függenek. Az urethrogram nem mindig mutatja ki az elváltozást. Endoscopiával a kórisme felállítható, és a polip transzurethralis úton vagy hólyagmegnyitással távolítható el.

Meatus stenosis

Normális elhelyezkedésű meatus (nincs hypospadiasis) szűkülete elsősorban glans és az urethrayílás környéki gyulladások eredménye. Meatotomia és az ezt követő tágtítás gyógyulást eredményez. Gyakoribb a külső húgycsőnyílás szűkülete a hypospadiasis azon eseteiben, ahol az orificium urethrae externus a sulcus coronarius magasságában végződik.

Extrophia vesicae urinariae

A hólyag extrophia a köldök alatti mesoderma rendellenességének következménye.

Felismerése könnyű, a mélyebben álló köldök alatt látható a vérbő hólyag nyálkahártya, melynek alsó harmadában az ureter szájadékokból vizeletcsorgás figyelhető meg.

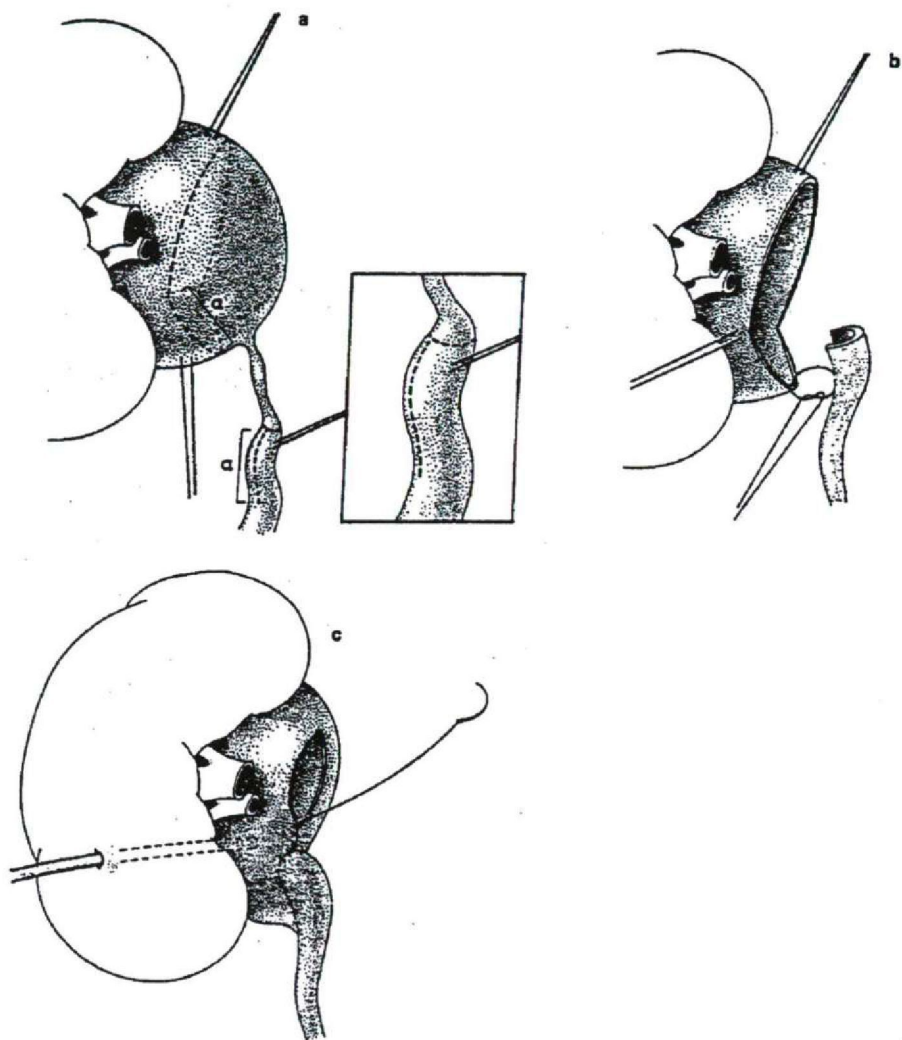
Mivel a szeméremcsontok távol állnak egymástól, kezdetben a gyermek széles alapon kacsázva jár.

Komoly problémát jelenthet, hogy a medencefenék diaphragmája is megfelezett, így a rectum izomzatának működése nem mindig megfelelő, ezért incontinencia, sőt végbél prolapsus is előfordulhat.

A húgyhólyag extrophia kezelése és jó eredmény elérése nehéz feladat. Kétféle eljárás lehetséges: hólyag rekonstrukció, vagy vizelet elvezető műtét. A hólyag rekonstrukció előzetes osteotomiával újszülöttkorban a legideálisabb, amikor a hólyag nyálkahártya és környezete még ép. Jól működő hólyag azonban csak ritkán alakul ki. Gyakori a zsugor hólyag és incontinencia. Vizeletelvezetés módja több féle lehet: sigmabélbe izolált vékonybél kacsba, rectumból készített hólyagba történhet.

A vizeletelvezető eljárások egyike sem biztosít tökéletes eredményt, mivel felszálló fertőzés, szájadék beszűkülés társulhat hozzá. Az uretero sigmoideostomia vagy Coffey műtét két éves kor körül végezhető, amelynél a vizeletnek a bélből történő felszívódása elektrolit zavart okozhat (hyperchloraemias acidosis).

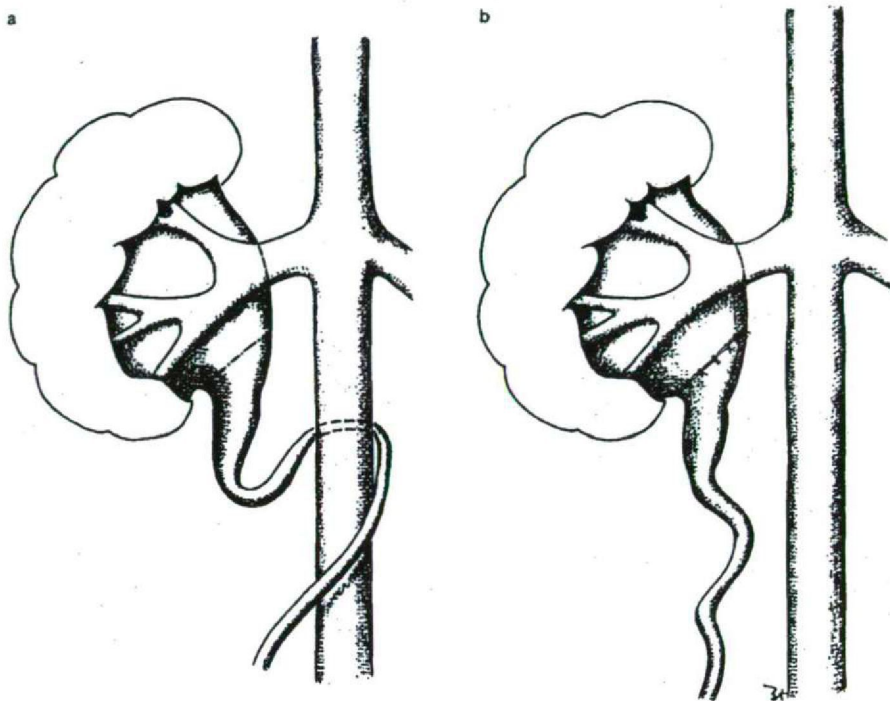
Az esetek többségében csak ritkán érhető el tűrhető életminőséget biztosító korrekció, ezért intrauterin kórismézés esetén a terhesség megszakítása mérlegelendő.



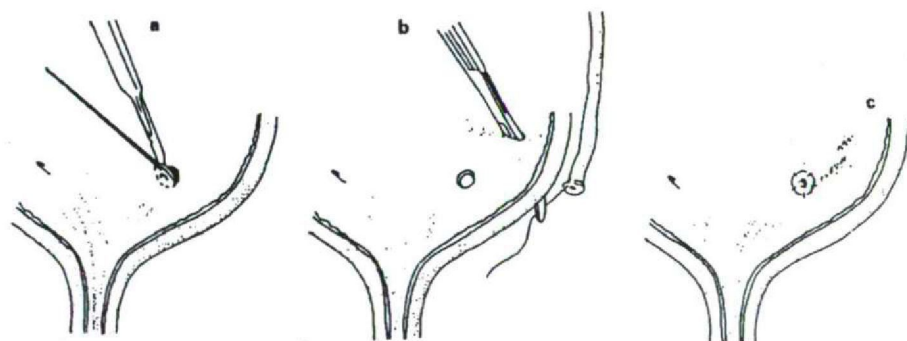
1. kép.

Anderson-Hynes szerinti pyelonplastika.

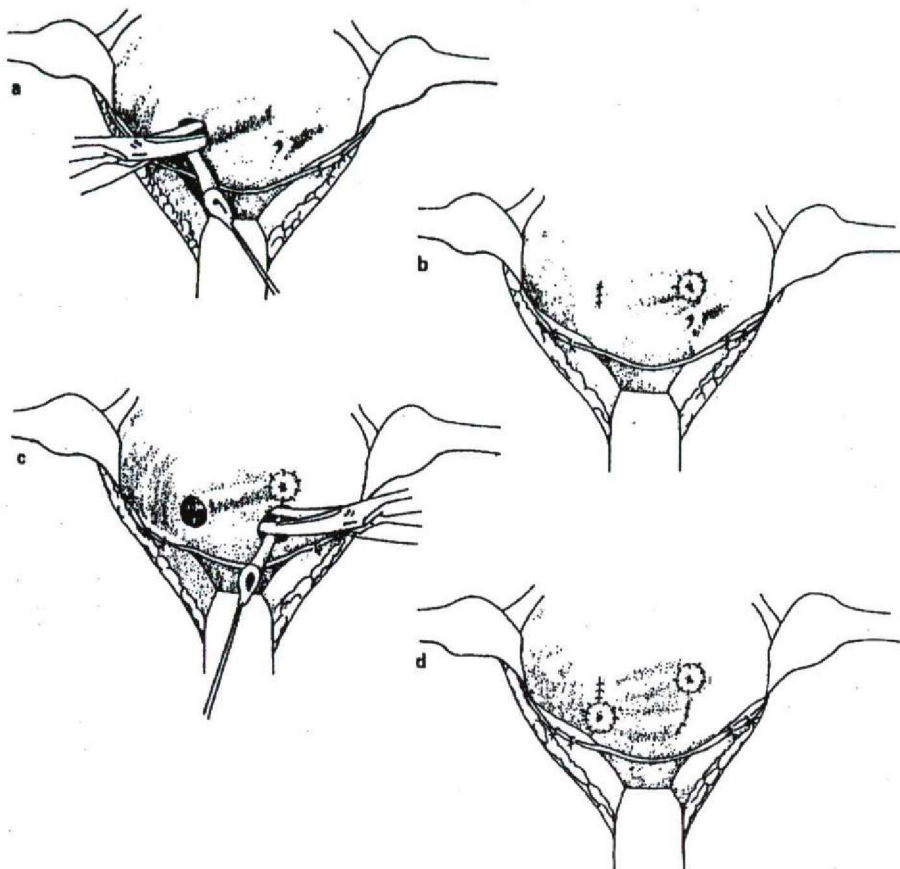
a) rezekciós vonal, b) a behasított uréter varrása a megkisebbitett vesemedencéhez, c) a vesemedence zárása, transzrenális drén



2. kép.
A retrocavalis ureter műtéti megoldása



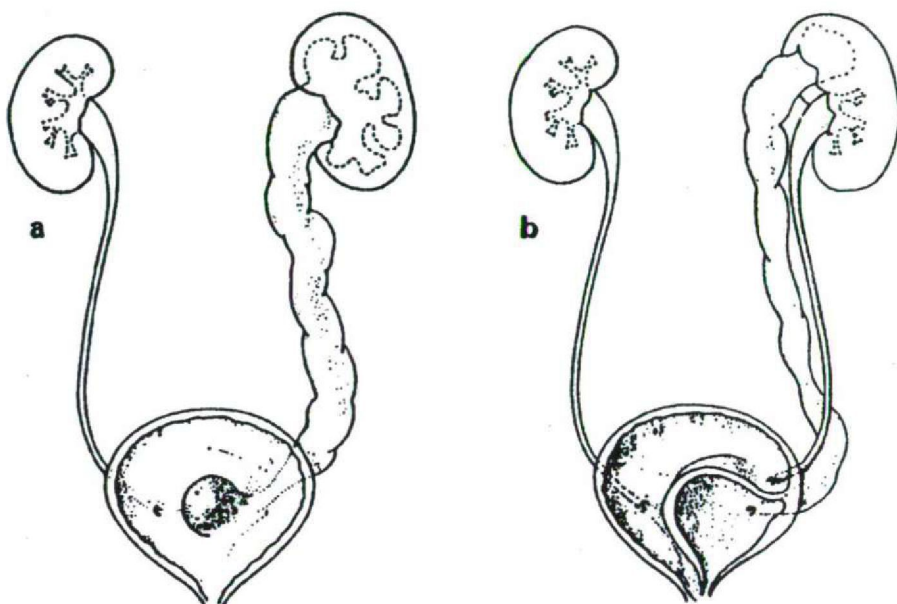
3. kép.
Politano–Leadbetter szerinti antireflux műtét
a) uréterszájadék körülvágása és mobilizálása, b) a szabaddá tett húgyvezeték
behúzása a hólyagba, c) uréter a nyálkahártya alatti csatornában



4. kép.

Cohen szerinti uréterújrateültetés a hólyagba

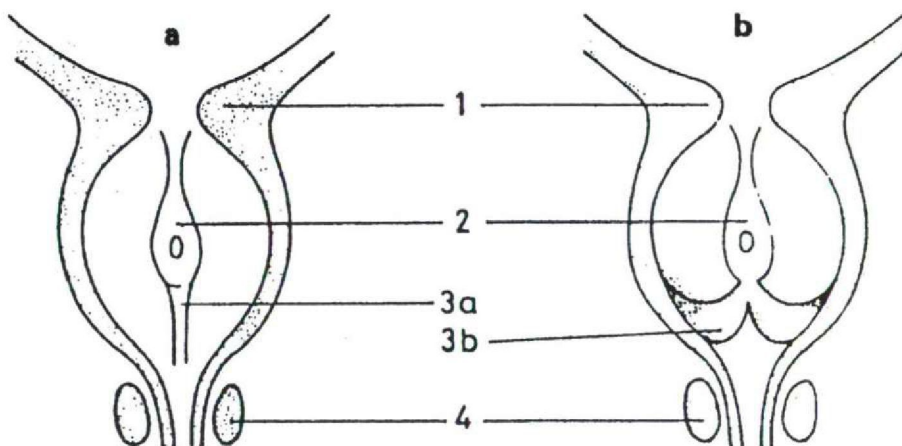
a, b) egy uréterrel történő újrateültetés, c, d) két uréterrel történő újrateültetés



5. kép.

Uréterokéle

a) bal oldali ortotópiás uréterokéle következményes hidrouréterrel és hidronefrozissal, b) bal oldali ektópiás uréterokéle, a hozzá tartozó felső veserész és uréter súlyosan károsodott



6. kép.

Hátsó urethrabillentyű

a) normális anatómiai viszonyok, b) hátsó urethrabillentyű sémás rajza. 1. hólyagnyak, 2. colliculus seminalis, 3a. kaudális crista, 3b. hátsó urethrabillentyű. 4. külső záróizom

GYERMEKKARDIOLÓGIA

Echokardiográfiás vizsgálatok indikációi gyermekkorban

Dr. Kádár Krisztina

Budapest, Gottsegen György Országos Gyermekkardiológiai Intézet

Echo/Doppler javallatok

Újszülöttkori cardio-pulmonalis sürgősségi dg.

Ductus dependens pulmonalis v., szisztémás keringés, PDA monitorizálás, pulmonalis hypertonia monitorizálás, újszülöttkori strukturális szívhiba műtéti/interventio indikációja, eredmény lemerése.

Endo/myo/pericardium gyulladásos betegségei (elsődlegesvizsgálómódszer)

Infectiv endocarditis gyanú, myocarditis, pericarditis, Kawasaki betegség.

Szívizom betegségek

Hypertrophiás, dilatativ cardiomyopathia, szívizom betegségek gyermekkori anyagszere- szisztémás betegségekben (diabetes, SLE, F ataxia, JRA), cardiotoxicus gyógyszerelés.

A szív mint gyermekkori embolia forrás gyanú esetén

Cerebralis accident (stroke), trombofiliák, tartós iv. kanül, (Thrombus-vegetation-tumor keresés), sclerosis tuberosa.

Szívműtétek, Katéteres interventio

Intraop/perioperativ/postoperativ Intraop: gyors döntéshozatal, intervenció alatt/után eredmény, szövődmény, következmény felmérése, reop/reintervenció szükségességének felmérése.

Újszülött és fiatal csecsemőkori szívbetegségek diagnózisa és kezelése

Dr. Katona Márta

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Cardiovascular rendellenességek újszülöttkorban.

A koraszülöttek cardiovascularis problémái

Ductus Botalli persistens.

Pulmonalis hypertensio (RDS).

A szív kompressziója (HFO lélegeztetés).

Perzisztáló foetalis keringés.

Hypoxiás myocardiális lézió.

Cardialis decompensatio (hypoxia, iatrogen).

Bronchopulmonalis dysplasia (jobb-

szívfél terhelés).

Endocarditis (centrális kanül).

Ritmuszavar (iatrogén-Dobutrex, Dopamin).

Hypertonia (iatrogén-steroid, pozitív inotrop szer).

Congenitalis vitium.

Anyai eredetű gyógyszerhatás (tocolysis).

Az érett újszülöttek cardiovascularis rendellenességei

Congenitalis vitium.

Pulmonalis hypertensio (Strepto-B, CV).

Perzisztáló foetalis keringés (MAS, Strepto-B sepsis).

Hydrops foetus universalis.

Hypoxiás myocardiális lézió.

Cardiomyopathia (congestiv, hypertrophiás).

Diabeteses anya újszülöttje (benignus „CMP”).

Ritmuszavar (SVT, teljes AV blokk, extrasystolé).

Hypertonia (vesebetegséghez társuló, iatrogén).

Carditis, endocarditis. Postoperatív haemodynamikai problémák.

Anyagcsere betegségekhez társuló CMP.

Pneumopericardium (overdistensio következménye).

Csecsemőkori cardiovascularis rendellenességek

Congenitalis vitium.

Cardialis decompensatio (bal-jobb shunttel járó CV).

Cyanoticus roham (jobbszívfél obstrukcióval járó CV).

Pulmonalis hypertensio (bal-jobb shunttel járó CV).

Ritmuszavar.

Cardiomyopathia (congestiv, hypertrophiás).

Rendellenes coronaria eredés (Bland-White-Garland syndroma).

Postoperatív haemodynamikai problémák.

Anyagcsere betegséghez társuló cardiális szövődmények.

Az újszülöttkori szívműködés jellemzői

Az újszülött nem kis felnőtt!

A kontraktilis elemek száma kevesebb, mint a felnőtté (compliance csökkent).

Az adrenerg innervatio éretlen (eltérő válasz a pozitív inotrop szerekre).

A szív pumpafunkciója csökkent/secunder/ (hypoxia, hypocalcaemia, hypoglycaemia, stb.).

Kicsi a systolés és a diastolés rezerv.

Kardiológiai vizsgáló módszerek

Fizikális vizsgálat.

Sav-bázis, pO_2

Oxigén saturatio.

Mellkasröntgen (szív alakja, nagysága, a tüdő vascularisatioja).

EKG.

Doppler-echocardiographia.

Foetalis echocardiographia.

Vérnyomásmérés.

HOLTER monitorizálás (24 órás EKG).

Congenitalis vitiumok epidemiológiája

Incidencia – 8–10‰ az élveszületettekben (a foetusban magasabb).

A CV-ok a leggyakoribb és legsúlyosabb fejlődési rendellenességek.

Dysmaturus újszülöttek között gyakran fordul elő CV.

A chromosoma rendellenességek 50–60%-ában kimutatható CV.

A congenitalis vitiumok etiológiája

Teratogén tényezők (lithium, A vitamin, Diphedan, Thalidomid, reténsav, anyai diabetes, hyperthyreosis, lupus, PKU, hyperpyrexia, alkohol, dohányzás, rubeola, CMV, Coxsackie, stb.).

Magas szívfrekvencia (120–160/min).

Kicsi a verőtérfogat (2–3 ml/kg).

Perctérfogat nagy (180–250 ml/kg/min).

A perctérfogat a szívfrekvencia függvénye.

A szív szinte állandóan a maximális teljesítményt nyújtja.

Cardialis decompensatio organikus szívbetegség nélkül is kialakul.

Computer tomographia.

Mágneses rezonancia vizsgálat.

Szívkatóterezés, angiocardiographia.

Laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, We, CRP, PCT, enzimek (CPK, LDH),

Troponin-T bakteriológiai, virológiai vizsgálatok, haemocultura).

Pathológiai vizsgálat.

Kórszövettani vizsgálat.

Genetikai vizsgálat.

Az összes CV kb. 1/3-ában szívműtét indokolt az 1. életévben.

Mortalitás: kb. 30% az 1. év végére. (összetett CV, inoperabilis CV, multiplex fejlődési rendell. + CV, chromosoma rendell. + CV).

Genetikai eredet (CATCH-22, chromosoma rendellenességek, Marfan syndroma, CMP).

Multifaktoriális.

Szívbetegségre utaló fizikális eltérések

Observatio

Bőrszín – cyanosis (diffúz, acrocyanosis, differenciált cyanosis) plethora (hyperviscositas, jobb-bal shunt) sápadtság (anaemia, cardiogén sokk).

Oedema (cardialis decompensatio).

Tachypnoe.

Dyspnoe.

Juguláris venák, fejevénák teltsége (jobb-szívfél elégtelenség).

Capillaris újratelődés (elhúzódozó – cardialis decompensatio, sokk).

Auscultatio

Szívzörej hiánya nem zárja ki CV meglétét!

Szívzörej – accidentalis (nagyon gyakori), kóros-systolés (AS, PS, VSD, ASD, MI, TI), diastolés (AI, PI, MS, TS), systolés-diastolés (CAVC, nagy VSD, nagy ASD), systolo-diastolés (PDA).

Prostosystolés csattanás (AS, PS).

Halk szívhangok (cardiomyopathia).

Ékelt egyes 2. hang (pulmonalis hypertensio).

Tachycardia (cardialis decompensatio, sokk, ritmuszavar).

Bradycardia (AV blokk, hypoxia, agyoedema).

Auscultatio

Tüdő felett

Tachypnoe (> 60/min -koraszülött,

újszülött > 40/min csecsemő).

Szörtyzörej (cardialis decompensatio, tüdő oedema).

Sípolás, bűgás (bal-jobb shunttel jár CV + pulmonalis betegség).

Paradox légzés.

Dyspnoe-inspiratoricus, expiratoricus.

Kutacs felett

Systolo-diastolés zörej – PDA.

AV fistula.

Palpatio

Szívcúcslökés (dextrocardia!).

Precordiális pulzatio (intenzív).

Surranás (pl. nagyér stenosis, VSD).

Hepatomegalia (cardialis decompensatio, endocarditis). Lép megnagyobbodás (cardialis decompensatio, endocarditis).

Periférás pulzus – gyenge – sokk, cardialis decompensatio, peckelő – PDA, alsó-felső végtagon eltérő – CoA.

Oedema (ujjbenyomatot megtartja, térsztatapintatú).

Percussio

Szívhatár

Koraszülöttekben, újszülöttekben ritkán informatív, nem kivitelezhető.

Csecsemőkben is nagyon nehéz kivitelezni.

Tüdő

Ptx, mellkasi folyadék, nagy kiterjedésű infiltratum kikopogtatható.

Klinikai tünetek cardiovascularis rendellenességekben

Rendellenes szívhangok (ékelt, gyengült)

Szívzörej. Ritmuszavar: tachycardia, bradycardia, extrasystolés.

Tachypnoe, dyspnoe.

Hepato-splenomegalia (bal-jobb shunttel járó CV).

Cyanosis (jobb-bal shunttel járó CV).

Cyanoticus roham (életveszélyes állapot, funkcionális PA).

Sápadtság.

Fáradékonyág (cyanosissal, bal-jobb shunttel járó CV, CMP).

Étvágytalanság, gyenge szopási készség.

Elégtelen súlygyarapodás (bal-jobb shunt, cyanosis).

Súlynövekedés elégtelen táplálkozás ellenére (oedema!).

Csökkent vizelet ürítés.

Gyakori légúti infekciók (bal-jobb shunt). Elhúzódozó lázas állapot (endocarditis).

Idegrendszeri tünetek (agyembolia-cyanoticus CV).

Az újszülöttkori és csecsemőkori szívbetegségek terápiája

Gyógyszeres kezelés

Cardialis decompensatio

Pozitív inotrop szerek (AS, PS, HOCM esetén contraindikált!):

Digitalis (20–30 µg/kg-koraszülött, Digitalis szint mérés!

40–50 µg/kg-újszülött, csecsemő).

Dobutrex (5–10 µg/kg/min – infúzióban).

Dopamin (5–10 µg/kg/min – béta adrenerg hatás, < 5 µg/kg/min – dopaminerg hatás). Phosphodiesterase inhibitorok: Amrinon (1–3 mg/kg i.v. inf.), Milrinon, Enoximon.

Diureticumok: Furosemid (1–3 mg/kg), Verospiron (1–3 mg/kg), Hypothiazid (1–3 mg/kg).

Elektrolit pótlás: Kcl, Mg, Na.

ACE gátló: Tensioamin 0,5–1 mg/kg.

Acidózis korrekció: 4,8%-os NaHCO₃ (1–2 ml/kg).

Oxigén (kivéve ductus-dependens CV!).

Légzés támogatás (respirator, PEEP?).

Nyugtató (Pipolphen 0,5–1 mg/kg).

Testhelyzet (kissé megemelt, esetleg félig ülő).

Megfelelő kalória bevitel (anyatej, Pepti junior, Fantomalt).

Ductus-dependens congenitalis vitiumok

Balszívfél obstrukcióval járó CV (HBS, criticus AS, Co Ao, AoI).

Jobbszívfél obstrukcióval járó CV (PA, kritikus PS, Fallot, HJS).

Prostin (Prostaglandin-E1): 0,0125–0,025–0,05–0,1 mg/kg/min infúzióban, kizárólag intenzív osztályon! Mh: apnoe, görcs, bradycardia, hyperpyrexia, infekció.

Indikáció: saturatio < 70%, PaO₂ < 30–35 Hgmm.

Oxigén adása nem javasolt! (csak pulmonalis szövödmény esetén).

NaHCO₃ (4,8%-os oldat 1–2 ml/kg i.v. vagy 0,20-as por p.o. 2–3x).

Aspirin (cyanosissal járó CV esetén embolia prophylaxis, tabl. = 0,100 1x1/4–1/2 tbl másnaponta).

Inderal (cyanosissal járó CV esetén cyanoticus roham kivédése) 0,05–0,1 mg/kg.

Gyógyszeres kezelés arrhythmia esetén Supraventricularis tachycardia

Gyógyszeres kezelés:

Adenosin (50 µg/kg i.v., ismételhető)

Digitalis- Digoxin (20–40 µg/kg telítődózis 1/3-a).

Bétablokkoló – Propranolol (0,025–0,1 mg/kg).

Propafenone (2 mg/kg/100 perc i.v.).

Kalcium antagonist (újszülöttnél ne!).

Vagus stimulálás: jeges borogatás az arcra, bulbusnyomás nem javasolt!

Elektromos cardioverzió (0,5–2 W/sec).

Ventricularis tachycardia

Gyógyszeres kezelés:

Lidocain (1mg/kg).

Sotalol (2–4 mg/kg p.o.).

Amiodaron (5–10 mg/kg/die p.o.).

MgSO₄ („torsade de point” tachycardia esetén) 20–50 mg/kg i.v.

Diphedan (digitalis intoxikáció esetén).

Elektromos cardioverzió (0,5–2 W/sec).

Teljes A-V blokk

Dobutrex (5–10 µg/kg/min infúzióban).

Isoproterenol (0,05–0,5 µg/kg/min).

Pacemaker.

Intervenciós kardiológia

Rashkind atrioseptostomia (TGA, TAPVD, TA).

Ballonos valvuloplastica (AS, PS).

Ballonos angioplastica (CoA, perifériás PS?).

Coil embolisatio (systemo-pulmonalis collateralis ér elzárása).

Ductus arteriosus zárása esernyővel (PDA).

Stent implantatio (ductus nyitvatartása – ductus dependens CV).

Szívműtétek

Palliatív: A tüdőkeringés csökkentése (arteria pulmonalis szűkítés, AP „banding”).

A tüdőkeringés javítása (systemo-pulmonalis anastomosis – Blalock-Taussig shunt, Waterstone–Cooley shunt, Brock).

Teljes korrekciós szívműtét

Extracorporalis:

VSD zárás, arteriás switch (TGA).

Fallot IV., TAC.

AS plastica.

PS plastica.

Zárt:

Coarctatio aortae plastica.

Ductus arteriosus ligatura.

Bidirectionális Glenn műtét

Cavo-pulmonalis anastomosis (TA, HJS).

NOORWOOD műtét

Hypoplasziás balszívfél syndroma.

Korai posztoperatív teendők szívműtétek után

Dr. Rácz Katalin

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Posztoperatív ellátás

Függ a prae-, peri-, postoperatív kialakult elváltozások regeneráció készségétől.

Műtőben: intracardialis, arteriális, centrális, peripheriás vénás kanülök, pacemaker. elektródák, transcutan oximetria.

Feladata: Állapot stabilizálása, fenntartása, szövődmények megelőzése, kialakult károsodások gyógyítása.

Korai teendők: Műtét után, 72 órán belül.

Posztoperatív állapot függ:

Vitium fajtája, súlyossága, beteg életkora, műtét előtti állapota, tápláltsági állapota, műtét lefolyása, posztoperatív ellátás színvonala, residumok, következmények, szövődmények.

Korai szövődmények okai:

Szíven végzett operatív manipulációk, anaesthesia, extracorporalis keringés, szív-leállítás mély hypothermiában, reoperációk, ritmuszavarok, műtét előtti károsodások (hypoxia, cyanosis), intenzív osztályos beavatkozások.

Korai szövődmények fajtái:

Cardialis, pulmonális, cerebrális, neurológiai, nephrologiai, haematológiai, gastro-intestinalis, pszichés, infekció, intenzív ápolás.

Korai cardialis szövődmények:

Kóros szívfrekvencia, nyomáselégtelenség, csökkent praeload myocardium károsodás, afterload fokozódás, cardiogén shock, pericardialis folyadékgyülem, post-coarctectomiás syndroma, postpericardiotomiás syndroma, csökkent szöveti oxigenisatio.

Kóros szívfrekvencia

Fajtái: Bradycardia, tachycaria, arrhythmia (SSS sy, AV-block).

Okai: Cardialis, szívelégtelenség, vérzés, hypovolaemia, hypothermia, hypoventilatio, elektrolit eltérés.

Terápia: Folyamatos monitorizálás, kiváltó ok kezelése, PM implantatio.

Nyomáselégtelenség

Csökkent praeload: vérvesztés, hypovolaemia, residualis vitium.

Terápia: Volumenpótlás, 15-18 Hgmm pitvar nyomás, 90-120 g/l Hgb, reoperatio

Myocardium károsodás: praeparatív cyanosis, myocardiumnecrosis, katecholaminhiány, myocardium gyengeség.

Terápia: Dopamin, Dobutrex, Epinephrin, Norepinephrin.

Afterload fokozódás

Ok: Fokozott systemás reisztentia, magas arteriás, kamrai végdiastolés és pitvarnyomás, hypervolaemia, postcoarctectomiás syndroma, fájdalom-stress.

Következmény: Postoperatív vérzések.

Terápia: Vasodilatatorok (Niprid, Nitroglic., Phentolamin), ACE-gátlók (Tensioamin, Béta-bl.).

Pericardialis folyadékgyülem

Tünet: Súlyos általános állapot, sápadtság, cyanosis, dyspnoe, tachycardia, csökken a vénás telődés, csökken a vérnyomás, elnyomható pulzus, paradox pulzus, UH közép-ármék kiszélesedett.

Terápia: Punctio, drain, volumenpótlás, transfusio, kardiális támogatás, diureticum.

Postcoarctectomiás syndroma

Ok: Vérelszállítás megváltozása, paradox postoperatív hypertonia (ditalis érszakaszok reflexes vasospasmus, megnövekedett sympathicus aktivitás).

Tünet: Hasi fájdalom, haspuffadás, hányinger, hányás, halkult bélhangok, acut has.

Terápia: Per os táplálás 48 ó után, tartós gyomorszonda, hypertensio kezelése.

Postpericardiotomiás syndroma

Ok: Secunder vagy reaktiválódott infectio, myocardium sérülés, pericardium ürbe jutott vér.

Előfordulás: 10-60%.

Tünet: Láz, rossz közérzet, étvágytalanság, pleuropericardialis dörzszörejek, ízületi fájdalmak, arrhythmia.

Terápia: Ágynyugalom, non-steroid gyulladáscsökkentők, salycilatok, steroid.

Korai tüdőszövődmények

Függ: Beteg életkora, vitium típusa, tüdők praeparatív állapota, infectio, tüdőpan-gás, br. v. tr. kompressio, pulm. hypert., EC időtartama, intra- és postoperatív volumen, rekeszizom-bénulás, postoperatív perctérfogat.

Fajtái: Postperfusios tüdőkárosodás, pulmonalis hypertoniás krízis, pneumonia, atelectasia, praecapillaris shuntok megnyílása, tüdővérzés, tüdőoedema, pneumothorax, pleuralis folyadékgyülem, tüdőembolia, stridor.

Postperfusios tüdőkárosodás

Ok: EC, hypothermia, keringésleállás, membránkárosodás, transudatum, intravasalis alvadás, perivascularis oedema, gázcsere akadályozott, perfusios tüdő - ARDS.

Lefolyás: Enyhe, közepes, súlyos.

Terápia: PVR csökkentése, lélegeztetés magas FiO₂, PEEP, heparinizálás, diureticum, albumin.

Pulmonalis hypertóniás krízis

Ok: Nagy bal-jobb shunt, pulm. hypertonia, hypoxia, hypercarbia, acidosis, anaemia, hypothermia, hypoglycaemia, hypocal-caemia, polycythaemia, gyógyszerek, stress, zaj.

Következmény: Pulmonalis nyomás magas, perfusios nehézségek, pulmonalis nyomás tovább emelkedik, csökken a PaO_2 , bradycardia, akut jobb szívfél elégtelenség, csökken a perctérfogat és a systemás nyomás.

Terápia: 100%-os O_2 lélegeztetés (PaO_2 150Hgmm), hyperventilatio, kézi ballon lélegeztetés, erélyes nyugtatás (Fentanyl), relaxálás, pulmonalis vasodilatátorok (Tolazolin, Isuprel, Nifedipin, Phentolamin, Nitroprussid-Na, NO, Prostacyclin, Amrinon, Milrinone). Volumenpótlás, acidosis, elektrolit, hypothermia korrekció, kardiális támogatás: Dobutrex. Légzési és keringési paraméterek folyamatos monitorizálása.

Fokozott bronchialis secretio

Következmény: Pneumonia, bronchitis, atelectasia.

Ok:Fokozott bronchialis secretio, pangás, hypoventilatio, köhögés nehezítettsége, aspiratio, infectio, sepsis.

Terápia: Lélegeztetés, PEEP (4–8 vízcml). Bacterialis, viralis eredet diff. dg., célzott kezelés, tüneti kezelés, mellkasi fizioterápia.

Tüdővérzés

Ok: EC keringés, cyanoticus vitium, tüdősérülés, anticoagulánsok elégtelen adagolása, alvadási faktorok károsodása, thrombocyták károsodása, vérzéshajlam.

Terápia: gépi lélegeztetés, alvadási faktorok normalizálása, vérveszteség pótlása.

Tüdőoedema

Ok: Szívelégtelenség, balszívfél obstructio, folyadék túlterhelés.

Terápia: Lélegeztetés magas O_2 , PEEP, diureticum, folyadék megszorítás, inotrop szerek, albumin, ascites esetén punctio, drain.

Pleuralis folyadékgyülem

Ok: Vérzés, fokozott secretio, korai serosus effusio, keringési, jobb szívfél elégtelenség, rosszul elhelyezett mellkasi drain, ductus thoracicus sérülése.

Terápia: Punctio, drain, diureticum, kardialis támogatás, gyulladást csökkentő gyógyszerek.

Pneumothorax

Ok: Tüdősérülés, tüdőbiopszia, mellkasdrain, magas PEEP. Nehezíti a légzési munkát és gátolja a légzést.

Terápia: Drain.

Stridor

Ok: Hangszalag oedema, paralysis.

Terápia: Spontán gyógyulás, antihistamin, inhalálás, steroid, ritkán tracheotomia.

Korai cerebralis szövödmények

Kockázati tényezők: Fiatal életkor, alacsony testsúly, koraszülöttek, előző neurológiai betegségek, praecoperatív hypoxaemiás rohamok, praecoperatív anaemia, residualis cyanosis.

Ok: Altatás, keringésleállás szövődményei, elégtelen szöveti oxigenisatio, cerebialis ker. bizt. arteria kompresszió, thrombo-, légembolia, agyvérzés, postoperatív hyperthermia, metabolicus eltérések.

Tünetek: Agyoedema, coma, súlyos hypoxaemia, görcsök, pupilla-és comea reflex hiánya, látótérkiesés, vakság.

Terápia: Megfelelő FiO₂, hyperventilatio, anticonvulsivumok, diureticum, folyadék-megszorítás, mannisol, transfusio, metabolicus korrigálás, megfelelő intracranialis nyomás biztosítása.

Korai neurológiai szövődmények

Harántbénulás: Ao. desc. leszorítása, a.spinalis sérülése, kollateralis keringés hiánya.

Phrenicusbénulás: Mech., therm. Károsodás.

Recurransbénulás: Baloldali thoracotomia, ductus lekötés, ao. isthmus stenosis műtét.

Horner syndroma: Symp. rendszer sérülése.

Terápia: Sérülés elkerülése, lélegeztetés, gyógytorna.

Korai vesezővődmények

Rizikó faktorok: Praeoperatív vesebetegségek, nephrotoxicus anyagok (antib., kontr.), alacsony perctérfogat és arteriás tensio, postoperatív keringési elégtelenség, igen fiatal életkor (5% gy., 30% ú.), aorta leszorítást igénylő műtétek, praeoperatív cyanoticus nephropathia, EC keringés, mély hypothermia (60–90perc), haemolysis, septicaemia.

Tünetek: Vizelet < 0,5-1 ml/kg/ó, oliguria, anuria, üres húgyhólyag, Se, K, KN, kreat., húgysav emelkedik.

Terápia: Keringési elégtelenség kezelése, volumenpótlás, folyadék megszorítás, diureticumok, Dopamin műtőben, acidosis kezelése, hyperkalaemia kezelése, PD, haemofiltratio.

Korai haematológiai szövődmények

Fajtái: Vérzés, anaemia, thrombosis, DIC.

Ok: Műtét előtti anticoaguláns terápia, sebészi vérzés, műteti szövődmény, haemolysis, thrombocytopaenia, kóros véralvadási paraméterek, hypovolaemia.

Terápia: Véralvadási zavarok korrigálása, reoperatio, volumen pótlás, transfusio.

Korai gastrointestinalis szövődmények

Ok: Stressz, hypoperfusio, hypoxia, köldök vagy femoralis katéterek, szívelégtelenség.

Tünet: Hasfájás, hányás, haspuffadás, ileus, gastrointestinalis vérzés, ulcus, NEC, icterus, haemolysis, hepatosplenomegalia.

Terápia: Nasogastricus szonda, parenteralis táplálás, H₂ blokkoló, transfusio, sebészeti beavatkozás.

Korai posztoperatív infekciók

Fertőzés forrása: Műtő levegője, személyzete, felhasznált anyagok, eszközök, sebfelületek, műtét időtartama, súlyossága, kanülök, katéterek, intubáció, lélegeztetés, leszívások, intenzív ellátás.

Postperfusio syndroma: Tünet: láz, hepatosplenomegalia, atípusos lymphocyták, lymphadenopathia, kiütések.

Ok: CMV, EBV.

Terápia: Vértérfertőzések szűrése.

Postpericardiotomiás syndroma.

Postoperatív endocarditis. Előf.: conduit, műbillentyűk, shuntok.

Tünet: Láz, anaemia, hepatosplenomegalia, szívzöreje megjelenése, keringési elégtelenség, septicus embolia, gyulladás-markerek.

Kórokozó: Staph., Strept., Pneum., Enteroc.

Terápia: Antibioticum profilaxis 48–96 óra, tenyésztések, célzott antibioticus és tüneti kezelés, sebészeti kezelés.

Légúti infekciók, cystitis, pyelonephritis, hepatitis.

Pszichés károsodások

Befolyásolják egyéni biológiai, pszichés és szociális adottságok.

Korfüggő: csecsemő – kisded – gyerek.

Peri- és postoperatív időszakban stressz és fájdalomcsillapítás, nyugtatás jelentősen csökkenti a morbiditást és mortalitást.

Terápia: Nubain, Midazolam, Fentanyl, Morfin i.v. infúzióban, pszichoterápia.

Súlyos cerebrális, neurológiai szövődmény esetén jelentős pszichés károsodás.

Intenzív ellátás

Intenzív ellenőrzés: EKG (frv, ritmus), PM hőmérséklet (bőr, rectum), lélegeztetési paraméterek, capillaris, arteriális vérgázanalízis, transcutan saturatio, arteriális, intracardialis (jp, bp, AP) nyomásmérés, hólyagkatéter, gyomorszonda, szívó-drain, folyadék-egyensúly, máj nagyság, laborvizsgálatok (vérkép, el., májf., vesef., alvadási par., osmol., bacteriológia), cerebrális funkciók ellenőrzése (UH, EEG, CT), rtg, ultrahang.

Szövődmények: Infekció kanülök, katéterek, leszívások miatt. Anaemia vérvételek miatt. Thrombosis, vérzés, tamponád, embolia, necrosis: az arteriális, vénás katéterek miatt (heparin, non-invaszív módszerek). Égési sérülések: melegítés, fűtött elektródák miatt. Decubitusok.

Terápia: Megelőzés, felismerés, kiváltó ok azonnali megszüntetése.

Szív műtétek utáni következmények, maradványtünetek és szövődmények

Dr. Kertész Erzsébet

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Az előző előadásokban hallottunk az új diagnosztikai és műtéti lehetőségekről, a korai posztoperatív időszakban várható kardiális és az egész szervezetet érintő változásokról, teendőkről.

A mai előadásban feladatom a kései műtét utáni időszak ismertetése. Szív műtétek után viszonylag a korai időszakban, a „postoperatív” syndromákra kell figyelmünket fordítani, ezek az alábbiak:

Posztoperatív szindrómák

Posztperfúziós szindróma

Alacsony perctérfogat tünetei:

Myocardium dysfunctio – ischaemia, aorta lefogás ideje, hypothermia, reperfúziós zavar, ventriculotomia.

Posztcoarctectómiás szindróma

Posztop. hypertensio, baroreceptor aktivitás \uparrow , renin - angiotensin aktivitás \uparrow .

I. héten: Heves hasi fájdalom, distensio, láz, melaena, ok: mesenterialis arteritis, trombus.

Posztpericardiotómiás szindróma

Gyakoriság 25–30 %

I hét után: Láz, rossz közérzet, tachycardia, mellkasi fájdalom, pericardialis dörzszörej, pericardialis, pleuralis folyadék, leukocytosis, $Wc \uparrow$.

Ok: ismeretlen, autoimmun betegség, vírus infekció.

Terápia: Aspirin, szteroid, diureticum, ágynyugalom, pericardiocentesis.

Differenciál diagnózis:

Szívelégtelenség, bakteriális infekció.

A posztoperatív állapot jellemzői

Maradványdefektus:

Posztoperatív anatómiai és/vagy hemodinamikai eltérés, amely a rendellenesség természetéből adódik.

Műtéti következmény:

Olyan anatómiai és/vagy hemodinamikai eltérés, amely a műtét következtében jött létre.

Szövődmény:

Műtét, altatás, perfúzió, ápolás során kialakuló nem várt elváltozás.

A műtét előtt tanácsos ezekről beszélni olyan mélységben, ahogyan a szülő/gyermek kívánja. A cél nem az elrettentés, csupán a betegség természetéből adódó korrekciós felvilágosítás a szívsebész, az altatóorvos, a gyermekkardiológus feladata. A továbbiakban ezen rendszert követve a leggyakoribb congenitalis vitiumok műtétei után várható el-téréseket foglalom össze.

Ductus arteriosus persistens (egyszerű)

Maradvány:

Recanalisatio, endocarditis veszély.

Szövődmény:

N. recurrens sérülés – többnyire átmeneti, N. phrenicus sérülés – átmeneti vagy tartós, Chylothorax – mellüri drain (speciális táplálás), Aneurysma – reoperáció.
Koraszülöttekben: Ppneumothorax, pneumomediastinum, nagyobb vérzés veszély.

Kamrai septumdefectusok

Maradvány:

Residualis defectus: a zárás helyén, többszörös defectus, endocarditis veszély: 5%, pulmonalis hypertensio.

Következmény:

Ventriculotomiás heg, kamrai dysfunctio, tricuspidalis insufficiencia. EKG eltérés: teljes jobb Tawara szárblock és bal anterior hemiblock.

Szövődmény:

Teljes atrio-ventricularis block: átmeneti vagy tartós aorta insuficiencia.

Endocarditis profilaxis.

Pitvari septumdefectusok

Maradvány:

Kis defectus, pulmonalis stenosis – kiáramlási zörej, tüdővéna rendellenesség, mitralis billentyű prolapsus, mitralis insufficiencia és obstructio (ASD I)

Következmény:

Posztpericardiotomiás szindróma, arrhythmia – SSS, sternotomiás heg, hemolysis (ASD I).

Szövődmény:

Teljes atrio-ventricularis block (ASD I), vena cava superior obstructio (SVD + véna rendellenesség).

Endocarditis profilaxis:

Direkt varrat esetén 1 évig, egyébként tartósan.

Coarctatio aortae

Maradvány:

Gradiens a felső és alsó végtagok között, hypertensio, bicuspidalis aorta billentyű, agyi érmalformáció, mitralis billentyű betegség, balkamra hypertrophia, endocarditis veszély.

Következmény:

Restenosis – csecsemőkori műtét, bal arteria subclavia keringési zavar, aneurysma – folt plasztika.

Szövődmény:

Paraplegia.

Endocarditis profilaxis.**Valvularis aorta stenosis****Maradvány:**

Stenosis, endocarditis veszély, billentyű meszesedés, a versenysport tiltása.

Következmény:

Aorta insufficiencia, aneurysma.

Szövődmény:

Csecsemőkorban nagyobb mortalitás 30–50%.

Valvularis pulmonalis stenosis**Maradvány:**

Stenosis > 20 Hgmm, emelkedett jobb kamrai nyomás > 60 Hgmm, pitvari septum-defectus.

Következmény:

Pulmonalis insufficiencia, jobb kamra dilatáció.

Szövődmény:

Arrhythmia.

Endocarditis profilaxis.**Fallot tetralogia****Maradvány:**

Jobbkamrai kiáramlási obstructio, kamrai defectus bal-jobb shunttel, ág stenosisok, perifériás stenosisok.

Következmény:

Pulmonalis insuff.: jobb kamrai volumen terhelés, pulmonalis stenosis + insufficiencia; jobb kamrai volumen és nyomásterhelés, jobb Tawara szárblock, jobb Tawara szárblock + bal anterior hemiblock, teljes atrio-ventricularis block veszély! Jobb kamra kifolyó aneurysma 10–11%, kamrai arrythmiák – hirtelen halál.

Shunt műtétek után:

Potts: nagy bal-jobb shunt, pulmonalis vascularis obstructio. *Waterston-Cooley:* stenosis, deformált arteria pulmonalis, vérzésveszély a korrekció idején. *Blalock-Taussig:* subclavian steal, shunt elzáródás, bal kar hypotrophia, aneurysma.

Szövődmény:

Teljes atrio-ventricularis block, rendellenes coronaria, myocardialis infarctus.

Endocarditis profilaxis.**Teljes nagyértranspositio****Maradvány:**

Pitvari shunt – cyanosis, pulmonalis vascularis betegség (VSD, PDA), jobb kamra elégtelenség, tricuspidalis insufficiencia, balkamrai kiáramlási obstructio.

Következmény és szövődmény:

Systemás vénás obstructio, pulmonalis vénás obstructio, arrythmiák 75%. központi idegrendszeri rendellenességek, *arteriás switch:* coronaria betegség, nagyér obstructio.

A postoperatív időszak jellemzőinek ismeretében amennyiben lehetséges – és ők jelentik a többséget – a gyermekkardiológus és gyermekorvos, családi orvos feladata a minél teljesebb rehabilitáció segítése. A korai műtétek egyik célja a gyermeket jó keringés mellett, betegségtudat nélkül válnak felnőtté. Ha figyelmet, teendőt igénylő maradványtünet, következmény, vagy műtéti szövödmény áll fenn, ezek megfelelő kezelése a feladatunk.

**RITMUSZAVAROK ÉS KEZELÉSÜK,
SYNCOPE-SZERŰ ÁLLAPOTOK
GYERMEKKORBAN**

Gyermekkori szívritmuszavarok és kezelési lehetőségeik

Dr. Tekulics Péter

Szeged MJV Önkormányzat Gyermekkorháza

A sinuscsomó működésének befolyásolása

Elsősorban a vegetatív idegrendszer hat rá:

Paraszimpatikus hatás (n. vagus), szimpatikus hatás (cervicalis postgangl. rostok, catecholaminok).

E hatások egyensúlyát szabályozzák:

Reflexek (perif., centrális), hormonális változások, intrinsic kardiális tényezők.

Vagotonia

Előfordulása:

Egészséges, sportoló serdülők, légúti obstr. kórképek, ↑ intracranialis nyomás, hypertonia, pharyngális ingerlés, gyomordistensio.

Hatásai:

Sinuscsomó frekvencióját ↓
AV-átvezetést ↓

} bradycardia

De:

Pitvari és AV-junctió pacemaker sejtjei kevésbé gátoltak → pótütések érvényesülnek (pitvari, kamrai).

Potenciálisan ártalmatlan, vagotonia okozta ritmuszavarok

Sinusbradycardia, sinusarrhythmia, másodfokú sinoaurialis blokk (Mobitz I.), sinus-leállás, AV-junctionalis pótütés, póttritmus, vándorló ingerképzés, első és másodfokú AV-blokk.

Vagotonia okozta ritmuszavarok tünetei

A gyermekek általában jól tolerálják. *Kifejezett bradycardia esetén:* szédülés, sápadtság, izzadás, homályos látás, szemkáprázás, zsibbadás.

Teendők vagotonia okozta ritmuszavarok esetén

Egyéb okok kizárása.

Kardiális

cong. vitiumok

myocarditis

CMP

reumás láz

Nem kardiális

hypoxia, hypercapnia

elektrolyt, sav-bázis, acs. zavarok

intoxicatiók

endocrin (hypo-hyperthyrcosis)

humoralis (pheochromocytoma)

idegrendszer (agynyomás ↑)

Tünetek esetén további vizsgálatok:

echocardiographia

terheléses EKG

24 h-s Holter-monitorizálás

Ismétlődő syncopék esetén:

elektrofiziológiai vizsgálat

sz.sz. pacemaker

Supraventricularis ES (SES)

Definíció:

Az alapritmushoz képest korábban jelentkező, a sinus eredetű P hullámtól eltérő alakú és tengelyállású P hullámot mutató ütés.

Gyakorisága:

(rutin EKG, Holter) a különböző életkorokban: 13, 21, 44%

Etiológia:

Egészséges és beteg szívben. Kardiális (CMP, myocarditis, stb.). Extrakardiális (phaeochromocytoma, hyperthyreosis, stressz, stb.).

Kezelés:

Csak kifejezett bradycardia vagy SVT esetén.

Prognózis:

Jó.

Kamrai ES (KES)

Definíció:

Az alapritmushoz képest korán jelentkező kamrai komplexus, mely eltérő formájú, bizarr, nem előzi meg P-hullám, a QRS-idő megnyúlt (nem mindig!), ST- T eltérések

Gyakorisága:

Leggyakoribb gyermekkori benignus ritmuszavar (rutin EKG, Holter). A különböző életkorokban: 18–41%.

Etiológia:

Egészséges és beteg szívben
kardiális } mint SES-ben
extrakardiális }

Kezelés:

Organikus okok kizárása, gondos analysis, enyhe nyugtatók, β -blokkolók.

Prognózis:

Vegyes.

Supraventricularis tachycardiák

Definíció:

Tachycardiás pitvarműködéssel járó ritmuszavarok, melyeket rendellenes mechanizmus tart fenn, és a szív olyan helyéről indulnak ki, ami a His-köteg elágazása felett helyezkedik el. Nem jár kötelezően tachycardiás kamrafrekvenciával. Gyakorisága gyermekpopulációban: 1:25000.

Kamrai tachydysrhythmiák

Jelentősége (ritka, életveszélyes)

Fajtái:

Kamrai tachycardia: His-köteg oszlása alatti területről jön az ingerület. Kamrai ütések > 3, egymást követően. Frekvencia > 120/perc.

Kamralebegés: Frekvencia ~ 300/perc. T nem felismerhető.

Kamrafibrilláció: Frekvencia: 300-800/perc.

Kamrai tachydysrhythmiák kezelése

Függ:

Kamrafrekvenciától, klinikai képtől. 1. antidysrhythmiás szerek. 2. elektroterápia (pacemaker, cardioversio). 3. intervenciós katéterterápia. 4. sebész beavatkozás.

Sinuscsomó-diszfunkció

Definíció:

A spontán diastolés depolarizáció, ingerképző funkció zavara a generátorsejtek károsodása vagy a perinodális rostok sérülése következtében.

Okai:

Nem sebészi

idiopathiás/congenitalis
familiaris
cong.vitiumhoz társuló
CMP-k
gyulladásos szívbetegségek
ischaemiás eredet
gyógyszerhatások
endokrin/metabolikus
hypervagotonia (pl.: GOR)
egyéb (Guillain-Barré-sy. obst.icterus,
stb.)

Sebészi

pitvari manipulációk (Mustard, Senning,
Fontan- műtétek, ASD zárás, stb.)
VCS-kanülálással járó műtétek
ischaemiás szívmegeállítást igénylő műtétek

A sinuscsomó-diszfunkció kritériumai a felszíni EKG-on

1. Súlyos sinusbradycardia. 2. Kifejezett sinusarrhythmia. 3. Sinusleállás. 4. Alacsony frekvenciájú póttritmus. 5. Sinoatrialis blokk (másodfokú 1. és 2. típus). 6. Bradycardia-tachycardia-szindróma. 7. Sinuscsomó-reentry tachycardia. 8. Pitvari izom-reentry tachycardia, pitvarlebegés/pitvarremegés. (Bár ez utóbbiak sinuscsomó diszfunkció nélkül is előfordulhatnak.)

Sinuscsomó-diszfunkció kezelése

Mivel a SCSD a gyermekkorban döntően szívsebészeti beavatkozások szövödménye, a prevenció igen fontos. Számuk csökkenthető: 1. a sinuscsomó, ill. az azt ellátó arteria sérülésének elkerülésével (kanülálási technika!). 2. fejlett myocardialis prezerációs technikák alkalmazásával (ischaemiás idő ↓, cardioplegia).

Pacemaker-beültetés: a) fr < 30/perc. b) bradycardia – tachycardia sy. (+ gyógyszeres kezelés).

A szívfrekvencia korcsoportok szerinti normál értékei standard felszíni EKG-vizsgálat alapján

Korcsoport	Ébrenléti-nyugalmi	Alvó	Stressz
	állapotban percenként		
Újszülött	100–180	80–160	240
1 hét–2 hó	100–220	80–200	240
2 hó–2 év	80–160	70–120	200
2 év–10 év	70–110	60–90	200
10 év felett	55–90	50–90	200

A supraventricularis tachycardiák klinikai alakjainak diagnosztikai kritériumai

	Paroxysmalis SVT	Automatikus ectopiás SVT	Pitvarlebegés	Pitvarfibrilláció
LEFOLYÁS	hirtelen kezdődő, hirtelen szűnő rohamok	tachycardiás szakaszok sinusitésekkal váltakoznak	krónikus folyamatos, intermittáló	krónikus folyamatos, intermittáló
IDŐTARTAM	percek, órák	hónapok, évek	hetek, hónapok, ritkán évek	hetek, hónapok, ritkán évek
PITVAR-FREKVENCIA	200–300/perc	150–250/perc változó jellegű	300/perc felett	400/perc felett
P-HULLÁMOK	rendszerint nem identifikálhatók	jól identifikálhatók	F-hullámok	f-hullámok
QRS-ALAKZAT	szabályos, keskeny, ritkán széles	szabályos, keskeny, ritkán széles	szabályos, keskeny, ritkán széles	változó
TERÁPIÁS BEFOLYÁSOL-HATÓSÁG	jó	rossz	cardioversióval jó	cardioversióval jó
KÉSOI PROGNOZIS	jó	jó	etiológiától függő	etiológiától függő

A supraventricularis tachycardiák klinikai alakjai

Paroxysmalis supraventricularis tachycardia (PSV)

Variáns: PSVT széles QRS-sel (Benditt és mtsai 1978).

Automatikus ectopiás supraventricularis tachycardia (AESVT)

Variánsok: a) AESVT széles QRS-sel. b) Pitvari AESVT atrioventricularis blokkal c) Junctionalis AESVT atrioventricularis disszociációval (Benson és mtsai 1983). d) Multifokális pitvari tachycardia.

Permanens junctionalis reciprok tachycardia (PJRT)

(Szinonima: atípusos atrioventricularis reentry tachycardia.

Pitvarlebegés

(Szinonima: Pitvari flutter).

Pitvarremegés

(Szinonima: Pitvarfibrilláció).

Extrasystolia

Definíció:

A várható sinusütés előtt fellépő, ectopiás gócból kiinduló korai depolarizáció.

Alakja függ:

Az ingerület keletkezési helyétől, az ingerület lefutásától, a vezetőrendszer és a myocardium pillanatnyi állapotától.

Ectópiás góc lehet:

Pitvarokban,
AV-junctióban, } SES
kamrákban – KES

ES a gócok száma szerint:

Egygócú (unifocalis, nomotóp, uniformis), többgócú (multifocalis, polytóp, multiformis).

Paroxysmalis supraventricularis tachycardia

Definíció:

A tachycardia hirtelen kezdődik, hirtelen szűnik, a roham lehet egészen rövid, de napokig is eltarthat.

Frekvencia: 200–300/perc. A roham közben állandó marad. Minden akció átvezetődik a kamrákra

Elektrofiziológia:

„Reentry” mechanizmus: egy ingerület zárt pályán körbe forog, ahelyett, hogy a szívizomzatban egyeltesen szétterjedne. *Feltétele:* a kör két különböző része refrakter stadium szempontjából különbözzék egymástól.

Formái:

1. Bypass-traktus nélküli (norm. anatómiai struktúrákon). 2. Bypass-traktussal (accesorius ing. vez. kötegek). (James, Kent.)

PSVT kezelése

A roham megszüntetését célzó eljárások:

Vagotonizálás, gyógyszeres kezelés.

Újszülött, csecsemőkor:

(Széles QRS vagy WPW esetén Ø) → Digoxin (0,04 mg/kg, gyorsítítás) (Verapamil-t 1 év alatt Ø). Propafenon, Ajmalin, Adenosin.

Gyermekek:

Verapamil (0,1 mg/kg, lassan, iv, EKG-kontroll, Ca). β -blokkolóval együtt kontraindikált! Digoxin + fentiek.

Elektroterápia

A roham ismétlődését megakadályozó eljárások: Intervenciós elektrofiziológiai eljárások (ablatio), sebészi kezelés (átvágás), gyógyszeres profilaxis (amellyel a rohamot megszüntették).

Kamrai tachycardiák klinikai alakjai

Hosszantartó (sustained) KT. Röhamszerű, hirtelen kezdet. Legalább 30 sec.-ig tart, folyamatos. Legtöbbször súlyos szívbetegség következménye. Súlyos áll., keringési elégtelenség.

Nem hosszantartó (non sustained, repetitiv) KT. 3–20 ütés. < 30 sec., + sinusütések. Ép szíven is lehet. Krónikus lefolyású. Ritkán okoz keringési elégtelenséget. Prognózis: jó.

Akcelerált kamrai ritmus. „Idioventriculáris” ingerképző centrum felgyorsulása. 120–140/perc, prognózis jó.

„Torsades de pointes” KT. Különböző polaritású, amplitudójú, frekvenciájú QRS. Sorozatok. Háttérben súlyos kard.anomália. Életveszélyes. Átmenet a KF felé.

Sinuscsmó-diszfunkció

Klinikai tünetek:

Legtöbbször panaszmentesek (74%). Tüneteket befolyásolja: életkor, ingerképző- és vezetőrendszer többi részének funkcionális állapota, hemodinamikai állapot.

Tünetek:

étvágytalanság	}	csecsemőkor
letargia		
keringési elégtelenség		
fáradékonyság	}	gyermekkor
túlzott alvási igény		
szédülés		
eszméletvesztés		

Súlyosabb panaszok főként a cong. vitium miatt operált gyermekeken láthatók. (vezetőrendszer sérülése gyakoribb, + haemodinamikai residuumok → rezervkapacitás ↓ → kompenzáció elégtelen).

A KTD-k kezelésében alkalmazott antiarrhythmiaszerek

Hatóanyag (gyári név)	Adag/alkalmazási mód	
	intravénásan	per os
lidokain (LIDOKAIN)	0,5–1,0 mg/kg 20–30 perc alatt	
procainamid (PROCAINAMID)	10–100 mg/kg lassú cseppinfúzióban	40–50 mg/kg/die 4–6 részre osztva
amiodaron (CORDARONE)	10–15 mg/kg 24 óra alatt	7–10 mg/kg/die 1 hétig, majd tartósan: 5–7 mg/kg/die
propafenon (RYTMONORM)	1–2 mg/kg lassan	8–20 mg/kg/die 2–4 részre osztva
propranolol	0,01–0,015 mg/kg lassan	2–4 mg/kg/die 3–4 részre osztva
phenytoin (DIPHEDAN, EPANUTIN)	3–5 mg/kg lassan	2–5 mg/kg/die 3 részre osztva
sotalol (SOLATEX, SOTALOL)	0,5–2 mg/kg (max. 100 mg) 10 perc alatt 6 óránként	1–4 mg/kg/die (max. 200 mg) 3 részre osztva

A syncope neurológiai vonatkozásai

Dr. Kóbor Jenő

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Az idegrendszer

1. mindig tünetképző, 55 → 20 ml/100g/min, 5-10" 2. gyakran kivitelező, 3. néha ok.

Σννκονε

Szűnet

Spontán rendeződő, hirtelen, átmeneti, eszmélet- és tónusvesztés..

Serdülő kor előtt

15% → 23-50% vazovagális → 20% hypotenzio → 3/4-e dehydráció → 11%
psychogén → 5-7,5% cardiovascular., migrén, fejsérülés, anémia, atípusos roham → 37% ismeretlen

Osztályozás

I. CSÖKKENT VERŐTÉRFOGAT (*cardiac output*). 1. Kiáramlási obstrukció, exertionális syncope. 2. Arrythmiák. 3. Heveny szívelégtelenség.

II. REFLEXES VAZOMOTOR INSTABILITÁSI SZINDRÓMÁK = neurális, neurocardiogén, reflex, neuroregulációs syncope.

III. ORTHOSTATICUS HYPOTENSIO

IV. NEUROLÓGIAI BETEGSÉGEK

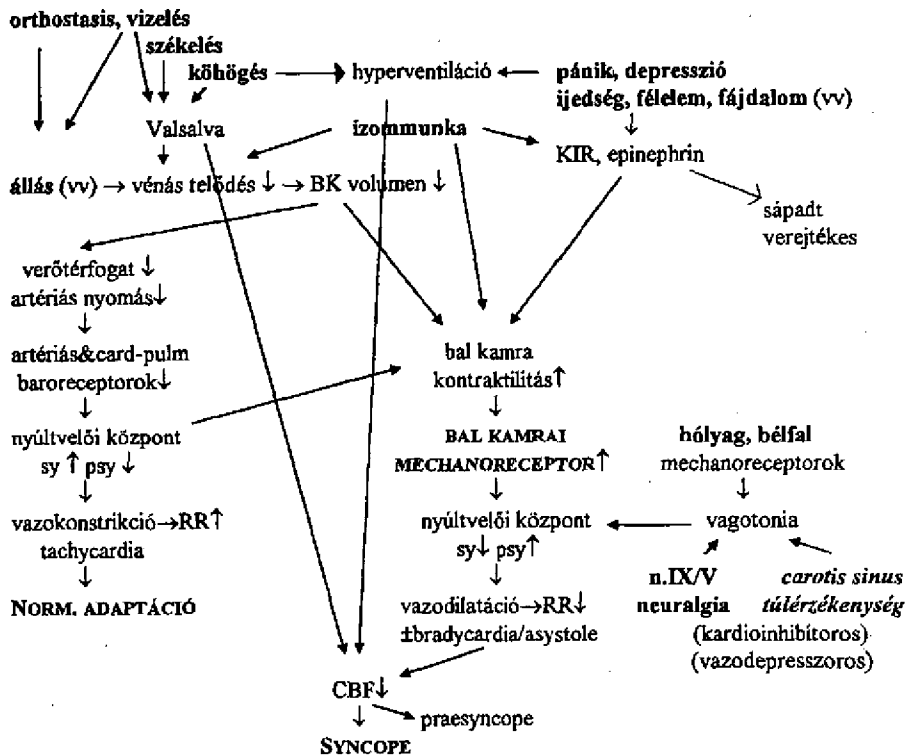
Nem megfelelő vazodilatáció és/vagy bradycardia. Közös és különböző patofiziológiai elemek, kiváltó tényezők, afferentáció, efferentáció, KIR feldolgozás, végül hypotensio és LOC.

1. vazovagális/vazodepresszor. 2. szituációs. 3. carotis sinus. 4. neurológiai 5. magassági. 6. pszichiátriai. 7. egyéb. 8. neurális.

Mindre *facilitál*: emóció, térvolumen, testhelyzet. *Receptorok*: fájdalom, mechanikus, hő, pl. carotis sinus hyperaesthesiában carotis baroreceptorok, vazovagális syncopében bal kamrai baroreceptorok, továbbá: aortaív, carotis, pitvari és kamrai myocardium, alsó légutak, hólyag, GI traktus. *Afferensek*: idegrostok, pl. vazovagális syncopében a vagus C rostjai. *KIR*: nyúltvelő, főleg n. tractus solitarius. *Efferensek* → vazodilatáció, bradycardia. A kamrai mechanoreceptorokat *szenzitizálja*: catecholaminok, Arg-vasopressin, ezek szintje gyakran emelkedett vazovagális syncope előtt.

II. REFLEXES VAZOMOTOR INSTABILITÁSI SZINDRÓMÁK = neurális, neurocardiogén, reflex, neuroregulációs syncope.

1. vazovagális/vazodepresszor 2. szituációs. 3. carotis sinus. 4. neurológiai. 5. magassági. 6. pszichiátriai. 7. egyéb (izommunka). 8. neurális.



Hirtelen vérnyomáscsökkenés bradycardiával vagy anélkül. *Autonom tünetekkel:* sápadás, nausea, izzadás, mydriasis, bradycardia, hypoventiláció, antidiuresis. Gyakori fiatalokon, általában ijedség, félelem vagy sérülés váltja ki, de lehet nyugodt állásból is. Hajlamosít: kimerültség, hosszas állás, vérvétel, meleg, fogászati, szemészeti beavatkozás.

3 fázis:

1. baroreceptor közvetítette $sy \uparrow \rightarrow RR \uparrow, p \uparrow$. 2. hirtelen hypotensio és bradycardia (néha 10-20" vagy hosszabb asystole) és syncopeben kulmináló premonitoros tünetek.
3. fekvésre gyors rendeződés.

III. Orthostaticus hypotensio

Felálláskor 500-700 ml vér tárolódik az alsó végtagokban és splanchnikusban \rightarrow vénás visszaáramlás $\downarrow \rightarrow$ verőterefogat $\downarrow \rightarrow$ aorta, carotis, cardiopulmonalis baroreceptor stimuláció \rightarrow \uparrow szimpatikus, \downarrow paraszimpatikus efferentáció \rightarrow pulzus \uparrow , vaszkuláris rezisztencia $\uparrow \rightarrow$ szisztémás vérnyomás biztosított - a rendszer bármely eleme sérülhet.

Szédülés, homályos látás, látásvesztés, gyengeségérzet, syncope, az eszméletvesztés általában rövid és *nincs vegetatív hyperaktivitási tünet*. Főleg reggeli felkeléskor, evés

vagy fizikai munka után. Vértömeg csökkenés és gyógyszerek (syncope 2–9%-a) a leggyakoribb okok, utóbbiak a vaszkuláris tömeg vagy tónus (antihypertensivumok, nitrátok) befolyásolása vagy allergiás/anaphylaxiás reakció révén okoznak syncopet.

Az orthostatikus hypotensio fontos tünet az *autonom IR betegségeiben* is. 1. *Idiopathias orthostaticus hypotensio*: ritka, főleg férfiak, továbbá sphincter, potencia, erectio, verejtékezési zavarok is, a vér norepinephrin szintje nyugalomban is jelentősen csökkent, és felálláskor nem változik, ami perifériás zavarra utal. 2. *Shy-Drager sy*: autonom elégtelenség és py, expy és cerebellaris tünetek, a nyugalmi normál norepinephrin szint felállásra nem emelkedik, ami az ép perifériás idegek stimulációs zavarára utal, cholinerg dysfunctioval is előfordulhat. 3. *Postprandialis syncope*, főleg időseken, talán a kompenzációs norepinephrin szint fenntartásának zavara, 45–60 perccel evés után az idősek 36%-ánál 20 Hgmm systolés vérnyomás csökkenés mutatható ki, ami legtöbbször tünetmentes.

IV. Idegrendszeri betegségek

A syncope ritka okai

III/1. Cerebrovaszkuláris betegségek

Ischaemiás stroke és TIA 6%-a jár syncopeval. A *legtöbb vertebrobasilaris*, de ritkán lehet súlyos két oldali carotis betegségben is. Atherosclerosis, gyulladás (óriássejtes arteritis, SLE), aorta ív sy., extracranialis artéria dissectio, cardialis embolus, sarlósejtes anaemia, nyaki gerinc betegség, nyaki spondylosis, subclavian steal.

III/2. Migrén

Migrénesek 12–18%-ánál *ájulásérzés*. *Basilaris migrén*ben vs. agytörzsi ischaemia vazospasmus miatt. A syncope oka lehet a vazomotor központra gátló *dopamin receptorok túlérzékenysége*. A *fájdalom miatt vazovagális reakció* is kialakulhat migrénben.

III/3. Rohamok

A syncopeval jelentkezők *kevesebb mint 2%-át* diagnosztizálják epilepsiának. Tónusvesztéses rohamok (epilepsziás „drop attack”) másodlagos generalizált vagy frontomesialis, centralis vagy temporalis epilepsziában.

Vertigo

Hypoxiás görcs

Hypoglycaemia

Hyperventilatio

GOR

Vasovagalis syncope gyermekkorban

Dr. Rudas László

Szegedi Tudományegyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
Belgyógyászati Intenzív osztály

A syncope definíciója

A syncopét olyan rövid ideig tartó eszméletvesztésként definiáljuk, mely a posturalis tónus átmeneti elvesztésével társul, spontán szűnik; nem igényel gyógyszeres, vagy elektromos cardioversiót. Az eszméletvesztés időtartama néhány másodperctől néhány percig terjedhet, s az eszméletvesztés mélysége is változó. A syncopét szenvedő ember a külvilág számára rendszerint hozzáférhetetlen. Mozdulatlanul fekszik, izmai elernyedtek, pupillája tág. A sphincterek tónusa többnyire megtartott. A syncope az agyi metabolizmus átmeneti zavarát tükrözi, mely a működéshez szükséges alapvető szubsztrátumok (oxigén, illetve glukóz) megvonásával magyarázható. Az agyat perfundáló vér energia-szubsztrát tartalmának tényleges csökkenése (pl. hypoglycaemia) a tudatállapot lassabban kialakuló, elhúzódó zavarát idézi el. Syncopéhoz elsősorban az agyi perfúzió zavara vezet. Ennek hátterében a perctérfogat csökkenése, az artériás vérnyomás kritikus csökkenése, az artériás és vénás nyomások átmeneti kiegyenlítődése, vagy az agyi keringés izolált zavara állhat. A systolés vérnyomás 70 Hgmm alá-, valamint az artériás középnyomás 30–40 Hgmm-re való csökkenése 8–10 másodpercen túl rendszerint syncopét idéz elő.

A syncope klasszifikációja

A syncope osztályzására számos, egymással nem minden tekintetben kompatibilis beosztást hoztak létre. Az „ismeretlen eredetű syncope” csoport nagysága és jelentősége sok tekintetben függ a vizsgálok anyagi technikai lehetőségeitől, és szemléletétől. Elsősorban ez a csoport csökken mind felnőtt, mind gyermek populációban a jól diagnosztizált vasovagális syncopés esetek számának növekedésével. A tisztázott psychiatriai eredetű esetek, melyek jelentőségét felnőtt csoportokban most kezdjük felismerni, ugyancsak a tisztázatlan eredetű csoport csökkenéséhez vezetnek. A klasszifikációk rendszerint külön csoportba sorolják a cardialis syncopét. E nagy jelentőségű csoport megkülönböztetett figyelmet érdemel. Szerencsések azok a beosztások, melyek nem mossák egybe a nagy rizikójú cardialis, és a gyakori, de többnyire ártalmatlan vasovagális syncopét. Az alábbiakban egy ilyen szellemű beosztást mutatok be.

A Gyermek-ifjúkori syncopék okai

Cardialis okok:

Obstrukció

Aorta stenosis, HOCM, pulmonalis hypertensio, Eisenmenger syndroma.

Pumpaelégtelenség

Primer

Cardiomyopathia, neuromuscularis betegségek.

Secunder

Acut myocarditis, Kawasaki betegség, coronaria anomália, arrythmiák, brady-arrhythmiák, tachyarrhythmiák

Nem-cardialis okok:

Affectiv apnoe, epilepsia, orthostaticus hypotensio, migrain, metabolikus okok/toxicosisok, hyperventilatio, szituációs syncope, dysautonomia, psychiatriai ok, vasovagalis (neurocardiogen), ismeretlen eredetű syncope.

A syncope prevalenciája, jelentősége

A syncope prevalenciája az életkorral nő. Fiatal felnőttek körében 12–48%-ra becsülhető azoknak az aránya, akik eszméletvesztést élnek át, azonban az esetek harmada alkohol fogyasztással illetve traumával hozható összefüggésbe. Syncope a serdülőkor végéig a gyermekek 15%-ában jelentkezik (24). Amerikai adatok szerint a sürgősségi ambulanciákon a betegek 1–3%-a jelentkezik syncope miatt (18). Gyermekek és serdülők körében ez az arány 1% (25). A Mayo klinika körzetében a 90-es évek elején gyermek illetve serdülő csoportokból 100000 lakosonként 126 volt az orvosilag észlelt syncope incidenciája (6). Driscoll adatai szerint az amerikai fiatalok közül az orvoshoz fordulók elsősorban a 15-19 éves korcsoportból kerülnek ki (6).

A syncope kivizsgálásának költségei ugyancsak jelentősek. Gordon és munkatársai 1987-ben 73 syncopés gyermek vizsgálatának költségét vizsgálták. A betegenkénti átlagos költség megközelítőleg 1000 dollár volt (9). Ez az adat azonban még a tilt vizsgálatok elterjedése előtti időkből származik, s a billenőasztal vizsgálatok általánossá válása jelentősen módosítja a költségeket. Érdekes módon a tilt vizsgálatoknál a kiadások elsősorban a vizsgálatot végző orvos díjára korlátozódnak (16), s ennek változó mértéke miatt a költség-effektivitás megítélése is változó lehet (16,26).

A syncope jelentőségét a fentiek mellett a cardiovascularis mortalitással mutatott összefüggése adja meg. Felnőtt csoportokban számos adat bizonyítja, hogy a cardialis eredetű syncope a mortalitás predictor. Silverstein 1982-es felmérése szerint a cardialis eredetű syncope csoportban 19%, az ismert nem-cardiovascularis eredetű syncope csoportban 6%, az ismeretlen eredetű syncope csoportban ugyancsak 6% volt az egy éves mortalitás (27). Kapoor 1983-as közleményében ugyancsak felnőttek körében, ugyanezekben a csoportokban 30%-os, 12%-os és 6%-os egy éves mortalitást jelentett (14). Gyermekek és fiatal felnőttek körében gyakran csak a fordított irányú összefüggést figyeljük meg. A hirtelen halált halt fiatalok körülbelül egy negyedében mutatható ki a syncopés anamnézis (5,15). Sajnos, mint láttuk, a syncope az egészséges populációban is hasonlóképpen gyakori jelenség, így a fenti retrospektív módon megállapított összefüggés nem viszi előre a rizikóbecslést. Csak a cardiovascularis okok gondos szűrése segíthet.

A cardiovascularis syncopék részletes ismertetése nem tárgya jelen beszámolómnak, ezért a továbbiakban csak a neurálisan mediált („vasovagalis”, „neurocardialis”, vagy „cardioneurogen”) syncope ismertetésére szorítkozom.

A vasovagalis syncope

A vasovagalis syncope elnevezése kettős mechanizmusra utal, az arterioláris dilatatio ("vaso"), és a bradycardizálódás ("vagalis") jelenségeire. Az ájulás két mechanizmussal indulhat. A centrális típusban a pálya cortico-hypothalamikus központok, és a medulláris cardiovascularis központok közt húzódik. Stressz, illetve fájdalom ezen az úton váltja ki a reakciót. Ezt a formát esetenként „emotionalis ájulás” illetve „közönséges ájulás” néven különböztetik el. A perifériás típus mechanizmusát elsősorban a bal kamrai mechanoreceptorok aktiválódásához kötik (1. ábra). A jelenséget prolongált orthostasis válthatja ki (jellegzetes példaként egy iskolai ünnepélyen). A reakció kezdő lépéseként a kis volumennel erőteljesen kontrahálódó bal kamra feszülési receptorai aktiválódnak. Nem-mielinált vagalis C-rostokon közvetítik az agytörzsi központba az ingerületet. A „túlfeszülési” jelzés ellenregulációt vált ki. Az efferens mechanizmusok változó kombinációjú vasodilatációt és bradycardiát foglalnak magukba. A bradycardia elsősorban a vagus tónus fokozódásával magyarázható. A vasodilatatio jelensége a sympathicus tónus hirtelen csökkenésével áll összefüggésben. Ezt bizonyítja, hogy a direkt úton mért perifériás sympathicus idegaktivitás (MSNA) hirtelen csökken syncope idején (30). A neurocardiogén syncope efferens mechanizmusának újonnan tisztázott komponense az agyi keringés lokális zavara. Eszerint a billenőasztalon kiváltott syncopét esetenként transcranialis Doppler vizsgálattal igazolható paradox cerebralis vasoconstrictio kíséri (11).

A malignant vasovagalis syndrome

A malignant vasovagalis syndrome kifejezést elsőként Maloney és munkatársai használták az életveszélyes elhúzódó asystoliával járó neurocardiogen syncope jelzőjeként (19). Hasonló esetekről mások is beszámoltak (20). Utóbb a toledói (Ohio) munkacsoport egyértelműen meghatározta a kifejezés jelentését (12). Álláspontjuk szerint ez a diagnózis olyan kivételes betegeket ír le, akik billenőasztalon végzett orthostaticus terhelés során 4 secundumnál hosszabb ideig tartó asystoliát produkálnak. E betegekre jellemző hogy anamnézisében gyakran ismétlődő, súlyos (olykor cardiopulmonalis resuscitációt igénylő) syncope szerepel, s sajátosságuk a neurocardiogén syncopéra amúgy nagyon jellemző prodromális tünetek hiánya (12). A malignant vasovagalis syndrome fentiek szerint definiált eseteiben egyértelműen indokolt lehet a pacemaker kezelés.

A vasovagalis syncope gyermek-ifjúkori előfordulása, diagnosztikája

A vasovagalis syncope gyermekkorban nagyon gyakori. Pratt és Fleisher a syncopés esetek 50%-ában (25), Özme 32,5%-ban (24), Driscoll a közönséges ájulással együtt 69%-ban detektált vasovagalis mechanizmust (6).

A vasovagalis syncope diagnosztikája az anamnézisen, egyéb okok kizárásán, és megerősítő teszten alapulhat. A neurálisan mediált syncope anamnézise jellemző. Jól ismert a hajlamosító körülmények köre. Ilyen a hosszas ácsorgás, a tömeg, a meleg környezet, ijedelem vagy egyéb psyches stressz, orvosi vizsgálat, véna punkció, fájdalom, vagy a vér látványa. A neurocardiogen syncope bevezető tünete lehet a melegség, vagy éppen hideg érzés, a veritékezés, és a közelgő eszméletvesztés előérzete. A beteg tüneteit gyakran ásítózással, sóhajtozással, vagy mély légvételekkel próbálja elnyomni. A vasovagalis syncopét az arrhythmias eredetű eszméletvesztéssel

szemben hosszabb prodroma vezet be. A rosszullét oldódása is értékes adat. Fáradtság, gyengeség, hányinger és veritékezés jellemzi a neurálishan mediant syncope oldódását.

Vasovagalis syncope esetén az EKG-val kiegészített fizikális vizsgálat a cardialis eredet kizárásában segít. A kórtörténet és a fizikális vizsgálat alapján a vasovagalis syncope többnyire jól diagnosztizálható. Megerősítő vizsgálat csak ritkán szükséges. A klinikai gyakorlatban a megerősítő vizsgálat az emelt fejevű billenőasztal vizsgálatnak (head-up tilt) felel meg.

A head-up tilt teszt mechanizmusa, kivitelezése, indikációi

A billenőasztal vizsgálat az orthostaticus syncope mechanizmust reprodukálja. Fekvő testhelyzetben a teljes vérvolumen 25-30%-a az úgynevezett „centrális” vagy „thoracicus” volumen (28). Az álló testhelyzet felvételét követő első 3 perc alatt a centrális volumen egy harmada a gravitáció hatására az alsó testfélbe helyeződik át. Az ezt követő 20-30 perc során capillaris diffusio révén plazma volumen veszteség következik be, mely eléri az eredeti volumen 11-16%-át. HUT vizsgálatnál ezt a szituációt imitáljuk. A gravitációs erő a billenőasztal dőlésszögének sinusával arányos, így 70°-os billentés már a függőleges testhelyzet gravitációs vektorának 94%-át reprodukálja (28). Az izompumpa szerepe döntő fontosságú ebben a helyzetben. A lábikra és a comb egyetlen erőteljes akaratos kontrakciója az alsó végtagban raktározott vér 30%-át löki a keringésbe (28). Az izompumpát azonban csak lábtámasszal rendelkező billenőasztaloknál használhatjuk. Bizonyos technikai feltételeket illetően már egységes a szemléletünk. Így a vizsgálatoknál kerüljük az intravascularis instrumentációt (kanülöket, tűket), mert ezek nagyon megnövelik a fals pozitív esetek arányát. Ugyancsak növeli a fals pozitív eseteket a lábtámassz hiánya. Nincs azonban egyetértés a billentés dőlésszögét, a vizsgálat időtartamát, és gyógyszeres érzékenyítését illetően. A gyermekgyógyászati közleményekben a dőlésszög 60 és 90 fok között, az időtartam 20 perc és egy óra között változik (1,4,7,8,13,17,23). A protokollok különbségei magyarázhatják, hogy miért ellentmondóak, a beszámolók a tilt vizsgálat specificitását és sensitivitását illetően. A hosszabb vizsgálati idő és a meredekebb billentési szög kedvez a fals pozitív eredményeknek (4,8). Szegedi munkacsoportunk gyakorlatában felnőttek vizsgálatánál a 60 fokos döntést 45 percig alkalmazzuk. A vizsgálat gyógyszeres érzékenyítése Isoproterenollal elképzelésünk szerint a kamrai feszülési receptorok aktiválása révén hat. Az isoproterenol infusio növeli a teszt érzékenységét, ugyanakkor nagymértékben növeli a fals pozitív eredményeket (21). Szegedi munkacsoportunk gyakorlatában felnőttek vizsgálatánál csak kivételesen alkalmazunk isoproterenolos érzékenyítést.

A felnőtt kardiológusok számára a tilt vizsgálatok indikációit egy 1996-os szakértői állásfoglalás határozza meg (3). A gyermek-ifjúkori syncope vizsgálatában hasonló konszenzus nyilatkozat még nem született. A legtöbb szakértő egyetértene azonban a következő, Samoil és munkatársai által meghatározott tilt vizsgálati indikációkkal (26):

1. Tilt vizsgálat indokolt fiatal betegek visszatérő, ismeretlen eredetű syncopéjének kivizsgálására.
2. Indokolt a tilt vizsgálat még egyszeri ismeretlen eredetű syncope esetében is, amennyiben az balesettel, sérüléssel járt.
3. Indokolt lehet, a tilt vizsgálat a neurológiai vizsgálatok kiegészítéseként visszatérő ismeretlen eredetű „görcsök” esetében, ismételt negatív EEG mellett, a convulsiv syncope kizárására.

A tilt vizsgálat eredményének klasszifikációja

A pozitív tilt tesztek változó mértékű vasodilatációt és bradycardiát igazolnak. A komponensek mértékének meghatározása nem csak az egyértelmű helyzetleírásnak kedvez, hanem előjelezheti a lehetséges kezelési módok hatásosságát. Könnyű belátni, hogy számottevő bradycardiás komponens hiányában a művi ingerkeltés (pacemaker kezelés) nem sok eredménnyel kecsegtet. A vasodepressziós és bradycardiás komponensek mértékén alapuló osztályzás egyik ajánlott formáját az egyre szélesebb körben alkalmazott „VASIS klasszifikációt” mutatjuk be (29).

A syncope típusai a VASIS klasszifikáció szerint:

1. Kevert típus:

Bradycardia és hypotensio együttes előfordulása. A vérnyomásesés megelőzi a bradycardisálódást. A pulzusszám ≥ 10 %-kal csökken, azonban ebben a csoportban nem esik 10 secundumot meghaladó időre 40/min alá. Kevert syncopét mutat be a 2. ábra.

2/a. Cardioinhibitoros forma:

Bradycardia és hypotensio együttes előfordulása. A vérnyomásesés megelőzi a bradycardisálódást. A pulzusszám 10 secundumot meghaladó időre 40/min alá csökken, vagy 3 secundumot elérő meghaladó sinus pauza jelentkezik.

2/b. Cardioinhibitoros forma:

Bradycardia és hypotensio együttes előfordulása. A vérnyomásesés csak követi a gyors bradycardisálódást. A pulzusszám 10 secundumot meghaladó időre 40/min alá csökken, vagy 3 secundumot elérő meghaladó sinus pauza jelentkezik.

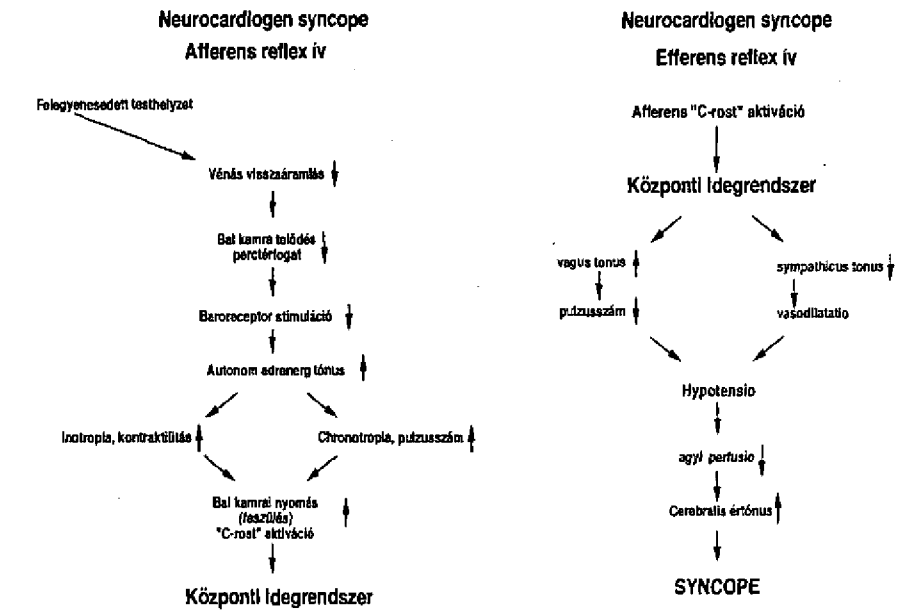
3. Tisztán vasodepressoros forma:

A vérnyomásesés dominál. A pulzusszám csökkenés nem éri el a 10%-ot.

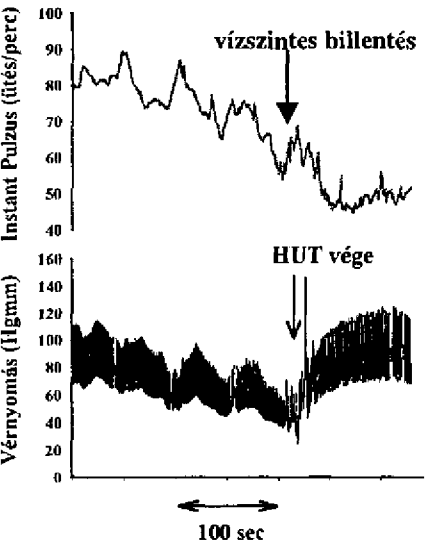
Összefoglalás

A vasovagalis syncope az utóbbi időben fokozott érdeklődésre tarthat számot. Felnőtt körében a billenőasztal vizsgálatokon alapuló beosztások kijelölhetik azt a csoportot, akiknél a tartós pacemaker kezeléstől a panaszok megszűnése várható. A pacemaker beültetés vezérfonalai jelenleg csak relatív indikációként kezelik a cardioinhibitoros vasovagalis syncopét (10). Ugyanakkor 35 év feletti cardioinhibitoros syncopés betegcsoportban nemrég ígéretes új eredmények születtek. A SYDIT vizsgálatban a jelzett csoportban a gyógyszeres (béta blokkoló) és pacemakeres kezelés hatékonyságát hasonlították össze. Közel 100 beteg randomizálása után a vizsgálatot a pacemakeres csoport szignifikáns módon jobb eredményei miatt a tervezettnél korábban felfüggesztették (2). Várható, hogy az új eredmények tükrében a tilt vizsgálatok szerepe, s a vizsgálatra alapozott pacemakeres kezelés aránya tovább nő. Gyermekek illetve serdülő korcsoportokban azonban egyelőre nem várható változás a terápiában. Természetesen ebben az életkorban is előfordulhat a ritka malignus vasovagalis szindróma, s ennek bizonyítása tilt teszttel életfontosságú lehet. A fiatal csoportokban azonban a tilt vizsgálatok talán legfontosabb eredménye a syncope természetének igazolása; a beteg és az aggódó család megnyugtatója. A vasovagalis syncope alapvetően benignus betegség. A tilt vizsgálat során a páciens információkhoz jut állapotát illetően, megismeri annak bevezető tüneteit, s ezáltal a spontán attackokkal szemben is egyfajta védelem alakul ki benne (22). A vizsgált egyén az ismételt tesztek

során "megtanulhatja", hogy lábmozgatással, az izompumpa működtetésével a syncope kivédhető. A tilt vizsgálat a gyermekgyógyászatban is nélkülözhetetlen eleme a korszerű syncope diagnosztikának.



1. ábra.
 A vasovagalis syncope afferens és efferens mechanizmusai



2. ábra.
 Kevért típusú vasovagalis syncope. A függőleges nyíl az orthostaticus helyzet megszüntetését jelzi
 Irodalom

1. Alehan D, Lenk M, Özme S, et al.
Comparison of sensitivity and specificity of tilt protocols with and without isoproterenol in children with unexplained syncope.
PACE 1997;20:1769-1776.
2. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al.
Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial.
Circulation 2001;104:52-57.
3. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al.
Tilt table testing for assessing syncope.
J Am Coll Cardiol 1996;28:263-275.
4. Berkowitz JB, Auld D, Hulse JE, et al.
Tilt table evaluation for control pediatric patients: Comparison with symptomatic patients.
Clin Cardiol 1995;18:521-525.
5. Driscoll DJ, Edwards WD.
Sudden unexpected death in children and adolescents.
J Am Coll Cardiol 1985;5:118-121.
6. Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, et al.
Syncope in children and adolescents.
J Am Coll Cardiol 1997;29:1039-1045.
7. Fish FA, Strasburger JF, Benson DW.
Reproducibility of a symptomatic response to upright tilt in young patients with unexplained syncope.
Am J Cardiol 1992;70:605-609.
8. Fouad FM, Sithisook S, Vanerio G, et al.
Sensitivity and specificity of the tilt table test in young patients with unexplained syncope.
PACE 1993;16:394-400.
9. Gordon TA, Moodie DS, Passalacqua M, et al.
A retrospective analysis of the cost-effective workup of syncope in children.
Cleve Clin Q 1987;54:391-394.
10. Gregoratos G, Chaitlin MD, Conill A, et al.
ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
J Am Coll Cardiol 1998;31:1175-1209.
11. Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al.
Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope.
Circulation 1991;84:1157-1164.
12. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, et al.
Head-upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome.
Am J Cardiol 1992;69:904-908.

13. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, et al.
The use of head-upright tilt table testing in the evaluation and management of syncope in children and adolescents.
PACE 1992;15:742-748.
14. Kapoor WN, Karpf M, Wicand S, et al.
A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope.
N Engl J Med 1983;309:197-204.
15. Kramer MR, Drori Y, Lev B.
Sudden death in young soldiers. High incidence prior to death.
Chest 1988;93:345-347.
16. Landau WM.:
Clinical neuromyology XV. Fainting science: Neurocardiogenic syncope and collateral vasovagal confusion.
Neurology 1996;46:609-613.
17. Lerman-Sagie T, Rechavia E, Strasberg B, et al.
Head-up tilt for the evaluation of syncope of unknown origin in children.
J Pediatr 1991;118:676-679.
18. Linzer M.
Syncope 1991.
Am J Med 1991;90:1-5.
19. Maloney J, Jaeger F, Fouad-Tarazi F, et al.
Malignant vasovagal syndrome: Prolonged asystole provoked by head up tilt.
Cleve Clin J Med 1988;55:542-548.
20. Milstein S, Buetikofer J, Lesser J, et al.
Cardiac asystole: A manifestation of neurally mediated hypotension-bradycardia.
J Am Coll Cardiol 1989;14:1626-1632.
21. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, et al.
Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope.
Circulation 1995;92:54-58.
22. Natale A, Geiger MJ, Maglio C, et al.
Recurrence of neurocardiogenic syncope without pharmacologic interventions.
Am J Cardiol 1995;77:1001-1003.
23. O'Marcaigh AS, MacLellan-Tobert SG, Porter CJ.
Tilt-table testing and oral metoprolol therapy in young patients with unexplained syncope.
Pediatrics 1994;93:278-283.
24. Özme S, Alehan D, Yalaz K, et al.
Causes of syncope in children.
Intern J Cardiol 1993;40:111-114.
25. Pratt JL, Fleischer GR.
Syncope in children and adolescents.
Pediatr Emerg Care 1989;5:80-82.

26. Samoil D, Grubb BP, Kip K, et al. Head-upright tilt table testing in children with unexplained syncope. *Pediatrics* 1993;92:426-430.
27. Silverstein MD, Singer DE, Mulley AG, et al. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA*. 1982;248:1185-1189.
28. Smith JJ. Circulatory response to upright posture. CRC Press Inc Boca Raton 1990;p3-46.
29. Sutton R, Petersen M, Brignole M, et al. A proposed classification for vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;3:180-183.
30. Wallin BG, Sundlöf G. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J. Auton. Nerv. Syst* 1982;6:287-291.

GYERMEKKORI OTTITISEK, SINUSITISEK ÉS HALLÁSKÁROSODÁS

Purulens Otitisek. Acut és chronicus gennyes középfülgyulladások csecsemő és gyermekkorban

Dr. Czigner Jenő

Szegedi Tudományegyetem Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinika

Bevezetés

Csecsemő és gyermekkorban a középfülgyulladásnak nagy klinikai jelentősége van, mert ennek a kornak leggyakoribb betegségét a légúti infekciókat gyakran kíséri középfülgyulladás is. Statisztikák szerint az összes otitisek 40%-a a 0–1 éves korra, további 30%-a pedig az 1–3 éves korra esik. Bostoni adat szerint a vizsgált populációnak 47%-ában legalább egy otitis media előfordult 1 éves korra és 71%-ban 3 éves korára. A gyermekek 33%-a 3 vagy több középfülgyulladást szenvedett el 3 éves korára.

A középfülgyulladás fertőzőes eredetű betegség. A fertőzések az esetek túlnyomó többségében a garatból a fülkürtön keresztül, ritkán haematogén szórás révén, még ritkábban a dobhártya sérülésén át jutnak a dobüregbe. (Hajlamosító tényezők szerepe is fontos főleg csecsemőkorban, a fülkürt még rövid és tág, a vízszinteshez közelebb álló. Amíg a felnőttek fülkürtjének a dobüreghez viszonyított lefutása kb. 45°-os szögben helyezkedik el, addig csecsemőkorban ez a szög csupán 10°-nyi) A dobüreg ép viszonyok között steril. A fertőzés a garatból a fülkürtön keresztül jut fel a dobüregbe, ezért sokszor mindkét helyről hasonló kórokozó tenyészthető ki.

Az otitis lefolyása függ a kórokozó virulenciájától és a szervezet ellenálló képességétől is. Minél fiatalabb a szervezet, annál hajlamosabb az infekciókra, ezáltal a középfülgyulladásra is. Immunológiai okok miatt ebben a korban nem annyira lokalizált a betegség, mint felnőtt korban, gyermekkorban gyakran, csecsemő korban pedig szinte mindig kétoldali a középfülgyulladás.

Mint ismeretes, a légúti gyulladások többsége vírus eredetű, a baktériumok megjelenése legtöbbször sekunder. Savós középfülgyulladásokért rendszerint a vírusok, a gennyes fülgyulladásokért primer vagy sekunder baktériumfertőzések felelősek. A gyakori catarrális középfülgyulladásokról a legutóbbi vizsgálatok megállapították, hogy azoknak mintegy 25%-ában patogén baktériumok is előfordulnak a fülváladékban. A leggyakoribb kórokozók a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, és *Branchomella catarrhalis*. A kórokozók jellegét az antibiotikumok is megváltoztatták, a streptococcus törzsek visszaszorultak és csecsemőkorban főleg Gram-negatív törzsek törtek előre. Mivel a garatváladékból nem minden esetben azonos kórokozó tenyészik ki mint a dobüregből, ezért középfülgyulladásnál az antibiotikus kezelést csak a garatváladék alapján irányítani nem helyes.

Az antibiotikum terápia fontos szerepet kap az otitisek kezelésében. Az antibiotikumok kedvező és kedvezőtlen hatásokkal bírnak; az eleinte elért csodálatos

eredmények alapján általánosan az a nézet alakult ki, hogy az otitisek csak gyógyszerrel is meggyógyíthatók és szövődménymentes betegséggé válnak. Az antibiotikumok csodálatos hatására még olyan vélemény is kialakult, hogy a középfülgyulladásnál paracentesist sem kell végezni. Valójában azonban az a régi szabály, hogy „ahol genny van, azt le kell bocsátani” ma sem kerülhető meg.

A középfülgyulladás kezelését nem lehet csak antibiotikumokra bízni, és ha szükséges *paracentesist, dobüri leszívást* kell végezni, hogy a középfülben lévő váladéknak jó és gyors levezetést biztosítson. Ezzel nemcsak elhárítjuk az esetleges életveszélyes szövődményeket, hanem helyreállítjuk a hallás szempontjából fontos dobüregi és fülkürt funkciót és megakadályozzuk a maszkírozott, elhúzódó otitis gyakori, késői szövődményét, a dobüregi hegesedést, ami maradandó vezetékes jellegű halláscsökkenést okoz.

A leggyakrabban előforduló kórokozók Gram-pozitív coccusok, azonban koraszülött és fiatal csecsemőkorban Gram-negatív kórokozók is gyakran szerepelnek, ezért az antibiotikum megérkezéséig mindig széles hatóanyagú antibiotikumot adjunk.

A fül- és az orr localis kezelésére jól bevált az antibiotikumokkal kombinált corticosteroidok adása is. A gyógyítás fontos eleme maradt, ha ritkábban is alkalmazzuk a középfülgyulladás váladékának lebocsátására a paracentesis vagy dobüregi leszívás, amivel váladékot is nyerhetünk bakteriológiai vizsgálatra. A hallójárat váladék kitörlésekor a hallójárat baktériumflórája befolyásolhatja a leletet és félrevezetheti az orvost. A dobüregi szívás a gyógyulást is elősegíti és kisebb traumát jelent, mint a paracentesis.

Paracentesis/dobüri szívás indikációi

Otitis media „kritikusan” beteg gyermekben, antibiotikus kezelés eredménytelen 2 nap után, *otitis fennállása miközben a gyerek antibiotikumot kap*, a suppuratív otitis komplikációja, otitis media csecsemőkorban.

Koraszülöttek otitis mediája

A koraszülött dobüregét még gyakran gyulladásra hajlamos embrionális nyálkahártya béleli és az epitympanumot ún. mixomatosus szövet tölti ki. A rövid, tág és majdnem vízszintes fülkürt révén a dobüreg még szorosabban tartozik a légutakhoz, mint később. A már meglévő antrum olyan tág összeköttetéssel bír a dogüreghez, hogy a dobüri gyulladásoknál annak nyálkahártyája is begyullad (*otoantritis*).

Főleg Gram-negatív baktériumok okoznak sok gondot, mert a kórképek változatos formáit okozhatják, a tünetmentes bacilushordozótól az enyhe és tünetmentes kórképeken át a sepsisig. Koraszülött korban ritkábban más gócból, haematogén szórás útján is keletkezhet otitis.

A *klinikai képet* sokszor a localis tünetzegénység jellemzi, és a betegséget a felső légúti infectio képe, főleg a nátha uralja. Részben a rhinitis által okozott orrlégzési zavar, részben az otitis miatt, a koraszülött nyugtalan. A láz különböző fokú, de az antibiotikus kezelés hatására gyakori a láztalan állapot is. A vizsgálathoz ajánlatos nagyítót használni a zavartó tényezők miatt. A koraszülött korra jellemző vastag dobhártyát sokszor nehéz elkülöníteni a gyulladásosan infiltrálttól. Sírásra, vagy a hallójárat kitörlésére felületes hyperaemia keletkezhet, amit meg kell különböztetni a valódi gyulladásos képtől. Dobüregi retentio ritkán alakul ki, mert a váladékképződés általában kisebb méretű és a fülkürt levezetés jó, emiatt spontán perforatio is ritkán fordul elő. Az antibiotikus kezelés még tovább fokozhatja a tünetzegénységet, ezért a koraszülöttek otitisének felismeréséhez a legmegbízhatóbb és egyben veszélytelen diagnosztikus módszer a dobüregi szívás, vagy paracentesis.

Az érett újszülöttnél is kialakulhat középfülgyulladás, de sokkal ritkább, mint koraszülötteknél. A 40% feletti otitis gyakoriság csecsemőkorban nagy számnak tűnik, de ha a felsőlégúti gyulladásban szenvedő csecsemők fülét rendszeresen vizsgáljuk, sok tünetmentesen zajló otitis fedezhető fel.

A purulens otitisek etiológiája hasonló mint koraszülötteknél. A vírus és bakteriális eredetű légúti infekcióknál, különösen akkor ha sinusitis és adenoiditis alakul ki, könnyen középfülgyulladás is keletkezhet. Az otitist az is elősegíti, hogy az állandóan hanyatt fekvő csecsemőnél regurgitáláskor, hányáskor a hányadékkal együtt az orrgaratból fertőzött nyál feljuthat a dobüregbe. Az így fekvő, üveggel táplált csecsemőknél szignifikánsan több otitist észleltek mint a félig ülő, szopó, anyatejes csecsemőknél.

Általános tapasztalat, hogy az eutróphiás csecsemőknél bármilyen baktérium okozza az otitist, a klinikai lefolyás hasonló. Ettől legtöbbször csak a rossz ellenálló képességű, legyengült, dystrophiás csecsemőknél látszik eltérés. Itt is legtöbbször az antibiotikumra rezisztens és a Gram-negatív törzsek okoznak problémát. A csecsemőkori dobüri váladékok bakteriológiai vizsgálatának eredményei azt mutatták, hogy az első postnataális hónapokban míg 60%-os a Gram-negatív kórokozók előfordulása és csak 15% körüli a Gram-pozitív cocci aránya, addig 1 éves korra a Gram-pozitív kórokozók aránya már 50% feletti, a Gram-negatívok aránya pedig 10% körülire csökken.

A klinikai képet kezdetben rendszerint a felsőlégúti gyulladás tünetei uralják: magas láz, elesettség, nátha, köhögés. A középfülgyulladás mindjárt a légúti fertőzés kezdetén kialakulhat és végig savós jellegű maradhat. Gyakoribb azonban, hogy a serosus otitis gyorsan, néha órákon belül purulensé válik. Az a lefolyás is típusos, amikor a légúti gyulladás tünetei és az általános állapot javulása mellett a 3.-4. napon hirtelen lázkiugrás, fájdalom jelzi az otitis kifejlődését. Az otitises csecsemő nyugtalan, gyakran felsír, álmából sírva felriad vagy evés közben sírni kezd, mert a nyelési mozgások fokozzák a fül fájdalmát. Az otitist gyakran kísérheti hányás, ritkán görcsszerű rángások. A csecsemő és kisgyermek fejét rázhatja és már 6 hónapos kor felett a fájó füléhez kapkod. Táplálkozási, emésztési zavar és súlyvesztés kísérheti a gyulladásos tüneteket. Meningismus még a szövődmény mentes esetekben is lehetséges. Ha grippes csecsemőnél a magas láz 5-6 napon túl is tart, akkor fül vagy más légúti szövődményre kell gondolnunk. Ha a láz oka a dobüregi gennygyülem, akkor dobüregi szívtápra, paracentesisre pár órán belül az csökken vagy megszűnik. A légúti infekció miatt adott antibiotikus kezelés az otitist nagymértékben maszkírozhatja, ezért minden lázas csecsemőnél ha antibiotikumot is kap, fülvizsgálatot kell végeztetni.

Diagnózis

A hallójárat nyomására a csecsemő fájdalmat jelez, ami azonban csak gyanút kelthet, mert a nyűgös, beteg csecsemő még ép fül esetén is jelezheti a fájdalmat. *Acut hurutos folyamatnál* a dobhártya megvastagodott, fényvesztett, esetleg kissé belövellt. *Acut gennyes otitisnél* azonban az egész dobhártya élénkvörös, belövellt, megvastagodott, bővebb dobüri gennygyülem esetén elődomborodik. Exicatióánál, anaemiánál, atrophianál vagy antibiotikum maszkoló hatására az otitis dobhártyaképe megváltozhat. Szürke, alig megvastagodott dobhártya, néha csak a dobhártya hátsó, felső része belövellt, az alsó része normális szürkére emlékeztető lehet. Ha a dobhártyán *spontan perforatio* keletkezik, azt rendszerint a dobüregből *pulzávalva ürülő váladék* jelzi. Bizonytalan klinikai állapot és dobüregi kép esetén ismételt otoscopos vizsgálat szükséges, hogy a latens otitist el ne nézzük.

Ismétlődő légúti infekciókkal együttesen előfordulhat, hogy az egyik otitis követi a másikat, amikor csak hosszabb megfigyelés és rtg. segítségével tudjuk eldönteni, hogy új otitisről, recidíváló otitisről vagy latens mastoiditis fellobbanásáról van szó. Ilyenkor merül fel többek között a „ventilációs tubus” beültetési szükségessége.

Az ún. otogén dispepsia fogalma megváltozott; *Dispepsia coli* fertőzésekkel párhuzamosan gyakran alakul ki otitis vagy az otitisnek és az enteritisnek közös oka a vírus-infekció.

Az otitisnek mint gócnak a *toxicitása* az antibiotikumok bevezetése óta lényegesen csökkent és a régebben észlelt súlyos toxicus, septicus tünetek helyett a fülfolyás, hőemelkedés, étvágytalanság, nyugtalanság, súlymegállás, esetleg súlycsökkenés, fokozott süllýedés és fehér vérszám emelkedés hívja fel a figyelmet egy maszkolt otitisre. A gyermekkori gennyes otitis tünetei változatosak, de általában hasonlítanak a csecsemőkori otitisek tüneteihez; a fülfolyás már kifejezettebb és a halláscsökkenés is feltűnőbb, és vizsgálható. A kísérő magas láz csak pár napig tart, amit az együttesen zajló légúti infekció is okoz. Ha a láz tovább magas, akkor szövődményre kell gondolni. Néha „mastoidismus”, „meningismus”, fejfájás, hányás, elesettség, tarkó merevség is jelentkezhetnek, ez az ijesztő állapot azonban rendszerint megszűnik a fülfolyás megindulásával (spontán vagy paracentesisre).

Az otitis terápiája

Magas lázzal járó, gennyes otitis esetén mindig nagy adag penicillin jellegű antibiotikumot adjunk, ami a háttérnek számító *angina* befolyását is célozza. Ha 24–48 órán belül az általános tünetek és a dobhártyakép nem javulnak, *paracentesist* vagy *dobúri szívást* végzünk, bakterium vizsgálatra és *antibiogram* tudatában célzottan folytassuk a kezelést. Mindig adjunk *orrcseppet* (spray-t), fájdalom és lázcsillapítókat, nem steroid gyulladásgátlókat is.

Az otitis kezdeti szakában csillapíthatjuk a fülfájást Oticur fülcseppel vagy Panto-cain ill. Lidocain spray-vel, analgeticus kúppal. Acut otitiseknél, fülfolyásnál a fülcseppeknek gyógyító hatása nincs, sőt a hallójárat bőrét fellazítják.

A ventilációs tubus-behelyezés indikációi

Adekvált terápia ellenére 8–12 hete fennálló otitis, recurrens otitis media acuta (évente 4 <), persistáló negatív dobúri nyomás (tympanogram!), – vezetékes halláscsökkenéssel, fülfájással (fennálló v. visszatérő), szédüléssel, „retractiós hámzsák”-kal, purulens otitis szövődménye, gyermekkori typanoplastica bizonyos eseteiben.

Prognózis

Az acut otitis soha sem *sui generis* betegség, hanem általános vagy localis felsőlégúti betegséghez társult folyamat, ezért az *antibiotikus kezelés* nélkülözhetetlen, maszkírozó hatásukat azonban szem előtt kell tartani. Bevezetésük óta a csecsemő és kisgyermekkori otitisek prognózisát és lefolyását lényegesen megváltoztatták az antibiotikumok, elsősorban az alapbetegségek gyors gyógyításával. Megrövidült az otitisek fájdalmas szakasza is, lefolyásuk gyorsabb, az endocraniális szövődmények nagyon ritkává váltak, az otogén toxicitásokat és sepsiseket pedig gyakorlatilag eltűntette. Ugyanakkor az antibiotikumok maszkírozó hatása következtében a diagnózis nehezebb lett.

Ha az otitis nem gyógyul, akkor vagy nem megfelelő antibiotikumot rendeltek, vagy rövid ideig, kis adagban kapta a gyermek, ami a gyulladást csak elfedte, de nem gyógyította meg. A hiba másik fajtája rendszerint a drainage biztosításának hiánya, paracensisre nem vagy csak későn került sor. A váladék jó levezetése a szövődmények megakadályozásának feltétele. Ha megfelelő antibiotikus kezelés és az orrgarat rendezése után sem múlik el az otitis, annak leggyakoribb szövődményére, *mastoiditis* fennállására kell gyanakodnunk.

A korral fokozatosan ritkul a középfülgyulladás, aminek egyik oka, hogy a fejlődéssel fokozatosan tágul a epipharynx, hosszabbodik a fülkürt és ezáltal a légúti fertőzések nem olyan könnyen jutnak a dobüregbe, a másik ok pedig az infekciókkal szemben fokozatosan kialakuló immunitás.

A gyermekkori középfülgyulladások szövődményei

A *mastoiditis* a leggyakoribb szövődménye a gyermekkori otitiseknek, ami az antibiotikumok alkalmazásával számában csökkent, de ma sem ritka. Csecsemőkorban még csak az antrum, gyermekkorban a processus mastoideus fejlődésével a sejtrendszer is fokozatosan kialakul, ezért a csecsemőkori ún. *antritis*, gyermekkorban már *mastoiditis*-ként zajlik le.

*Klinikai képe*ben a típusos tünetekkel járó lefolyás nagyon megritkult és az esetek többsége tünete szegényen, sokszor látenszen zajlik. Már az otitis kezdetén a processus mastoideus nyomásérzékeny lehet, főleg az antrum és a csúcsi rész felett, ez az ún. *mastoidismus* az otitissal együtt pár nap alatt visszafejlődhet megfelelő kezelésre. A mastoiditis manifestálódása általában az *otitis harmadik hetében* észlelhető. A fülfájás kezdetben tompa jellegű, később erősödik és a fülből kisugározhat. A *hallás erősen csökken*. A típusos mastoiditis diagnózisa nem okoz nehézséget. A latens mastoiditiseknél az anamnesis segíthet, mivel a tünetek nem feltűnőek és változóak, egyszeri vizsgálattal sokszor nem lehet véleményt mondani. Fokozott süllyedés, emelkedett fehérvérsejt szám, balra tolt vékép is megerősítheti gyanúunkat. Fülészeti elv szerint bizonytalan esetben *próba trepanáció* is szóba jön, mert a műtétnek gyakorlatilag nincs rizikója.

Therápia: Korai szakban a mastoiditis megfelelő antibiotikus kezelésre – ha jó a drainage – gyógyszeres kezelésre is meggyógyulhat. Száraz meleg borogatás, vagy párakötés csillapíthatja a fájdalmat. Lázcstillapítást is végzünk. Ha a gyógyszeres kezelésre a mastoiditist nem tudjuk visszafejleszteni, a hallás nem javul vagy rosszabbodik, akkor nincs értelme újabb antibiotikummal próbálkozni, mert az elhúzódó, recidiváló mastoiditissal kombinálódó otitis kezelését nem az antibiotikumok váltogatása oldja meg. Ilyen esetekben műtétet kell végezni, ami csecsemőkorban *antrotomia*, gyermekkorban *mastoidectomy*.

Az otitis media szövődményeit, amelyek rendszerint speciális ellátást igényelnek, táblázatban foglaljuk össze:

Otitis media "intratemporális" szövődményei

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Halláscsökkenés | 8. „Retractiós hámzsák” |
| 2. Mastoiditis | 9. Cholesteatoma |
| 3. N. facialis bénulás | 10. Hallócsont-láncolat megszakadás |
| 4. Labyrinthitis | 11. Hallócsont-láncolati fixáció |
| 5. Petrositis | 12. Cholesterol granuloma |
| 6. Dobhártya perforáció | 13. Adheziós otitis media |
| 7. Chron. mesotymp. suppur. otitis | 14. Tympanosclerosis |

Otitisek "intracranialis" szövődményei

- Meningitis
- Extraduralis abscessus
- Subduralis empyaema
- Otogen focalis encephalitis
- Agytályog
- Sinus sigmoideus megbetegedései
- Otogen hydrocephalus

Gyermekkori serosus otitisek, otitis externa

Dr. Csanády Miklós

Szegedi Tudományegyetem Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinika

Serosus otitisek

A középfül rendszere és az orrmelléküregek szoros egységet képeznek, így az orrnál-kahártya és a melléküregek gyulladásai gyakran vezetnek a gátolt orrlégzéshez, váladékképződéshez, melyek azután közvetlenül a fülkürt (tuba auditiva) funkciózavarát hozzák létre. Ez a jelenség gyakran tapasztalható banális fertőzések esetén, így az orvosi gyakorlatunkban gyakran észleljük az orrtünetek mellett a fülkürtfunkció romlását mutató fülfájást, halláscsökkenést és otoscopos vizsgálattal a dobhártya behúzódnását, fénycsökkentését, dobüregi váladék kialakulását, stb. Gyermekkorban a tuba auditiva tágabb rövidebb és horizontálisabb lefutású mint felnőttkorban.

A fülkürt elzáródásához gyermekkorban leggyakrabban a következők vezethetnek:

Adenoid vegetatio (orrmandulatútlengés), rhinitisek – bakteriális, vírusos, sinusitisek, septum deviatio (orrsvényferdülés), orrpolyposis, allergia.

A fülkürt elzáródása következtében a dobüregben lévő levegő lassan felszívódik és helyére az érfalon keresztül serosus transsudatum képződik. Amennyiben a folyamat elhúzódó, krónikussá válik a dobüregi nyálkahártya átalakul, köbhámból mucosus váladékot termelő hengerhám keletkezik (hámmetaplasia), így a dobüregben egyre sűrűbb váladék képződik, mely nyúlós tapadós (glue ear).

A dobüregi váladék a dobhártya-hallócsontláncolat rendszer ellenállását növeli, mobilitását csökkenti és így ún. vezetési halláscsökkenéshez vezet, mely sokszor első tünete a krónikus serosus otitisnek és adenoid vegetatiónak.

Terápia: a fülkürtfunkció minél korábbi helyreállítása a célunk a mind az akut, mind a krónikus fülfolyamatok elkerülése érdekében.

Otitis media acuta catarrhalis (heveny fülkürthurut)

Kórok: Általában felsőlégúti hurutok okozzák, bakteriális (Hemophilus influenzae, Streptococcus, Staphylococcus), vírusfertőzések (adeno-, retrovírus), elősegíti az orrmandula túltengése, allergia és egyéb az orrlégzést akadályozó betegségek.

Tünetek: fülfájdalom, fül dugulás, (vezetési) halláscsökkenés, orrváladékozás, gátolt orrlégzés, általános tünetek (pl. vírusfertőzés).

Otoscopia (mikroszkópia): erezett (elsősorban a kalapács markolata mentén), behúzódnak a dobhártya, a dobhártyán áttűnő légbuborékok vagy nívó serosus dobüregi váladékot jelez.

Diagnosztika: anamnezis, otoscopya, rhinoscopya, sügött beszéd, hangvillavizsgálat, tympanometria. **Terápia:** orrcseppek(ornyálkahártyalohasztó), antihisztaminok, mucolyticumok, antibiotikum csak bakteriális infekció esetén, a konzervatív kezelésre nem javuló esetekben paracentesis.

Aerootitis

Kórok: A fülkürtfunkció zavara a légnyomásváltozások hatására (pl. repülőgépen, búvárkodás), mely a megfelel középfül barotraumájának. **Tünetek:** A heveny fülkürt-huruthoz hasonló tüneteket produkál, de hiányoznak a fertőzés, felsőlégtüti hurut tünetei. **Terápia:** Megegyezik a heveny fülkürt-hurut kezelésével.

Otitis media chronica catarrhalis (krónikus fülkürt-hurut)

Kórok: Hosszú időn keresztül fennálló fülkürtfunkció romlás vagy elzáródás. Leggyakoribb oka az *adenoid vegetatio*, fülkürt fejlődési rendellenesség, allergia, orrpolyp, orrsővényferdülés, valamint hozzájárulnak időnkénti felsőlégtüti hurutok (bakteriális és vírusfertőzések), melyek következtében az ornyálkahártya megduzzad, az orrandula hypertrophiaja jön létre. Anamnezis felvétel sokszor nehéz.

Tünetek: Vezetékes halláscsökkenés, gátolt orrlégzés, orrfolyás, horkolás, nyitott szájjal alvás, a m. sternocleidomastoideus mögötti nyirokcsomók megnagyobbodása (adenoid vegetatio).

Otoscopya: fényvesztett, radieren erezett, sárgásan rózsaszínesen áttűnő dobhártya, mely elődomborodhat kissé.

Diagnosztika: Anamnézis, otoscopya (mikroszkóp), *sügöttbeszéd vizsgálat* (pl.: csoki), *hangvillavizsgálat*, melyek gyermeknél nem mindig objektívek, *tympanometria* (B vagy C típusú görbe), stapediussreflex vizsgálata objektív vizsgálatok, 5 éves kor felett küszöb audiometria végezhető (szubjektív vizsgálat), nyaki tapintási lelet, rhinoscopya.

Terápia: *Adenotomia*, *paracentesis* intratrachealis narkózisban – serosus dobüregi váladék esetén csak paracentesist végzünk, mucosus, tapadós dobüregi váladék esetén *tympanomeatalis tubust* (grommet) helyezünk a dobhártyába a dobüreg ventilációjának biztosítására a fülkürtfunkció helyreállításáig. A dobüreg, fülkürt és az orrgarat gyógyulása után a tubus eltávolítható, de akár 1 évig is benntartható szükség esetén. A tubus behelyezése után ügyelni kell, hogy víz ne kerüljön a hallójáratba (uszodában), mert a dobüreg befertőződhet – fürdésnél vatta, úszás esetén egyéni fülilleszték (füldugó) készíttetése ajánlatos. A tubus eltávolítása után legfeljebb egy minimális tympano-scleroticus pont marad vissza, egyéb következménye gyakorlatilag nincs.

Otitis externák (külső hallójárat gyulladása)

A külső hallójárat gyulladásai gyermekkorban relatíve ritka előfordulású megbetegedések, jellemző a szezonális előfordulás (pl.: uszodavíz) nyáron, de találkozhatunk ilyen esettel fertőzések, legyengült immunrendszerű betegek, diabetes, külső beavatkozással létrehozott irritáció (fülmosás, fültisztítás – *fültisztító!*) esetén is.

Otitis externa diffusa

Kórok: A hallójárat bakteriális (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*) fertőzése, melyet elősegít a hallójárat sérülése (fültisztítás) vagy az ott pangó víz, váladék. A hallójárat savas pH-jának elvesztése (fülszír-cerumen

gyakori eltávolítása) fokozza a fertőzés veszélyt. Előfordulhat a fülkagyló perichondritisével együtt is.

Tünetek: Fájdalom, tragus nyomásérzékenysége, (vezetékes) halláscsökkenés lehet a hallójárat körkörös beszűkülésének fokozódásával, kevés váladék lehetséges.

Otoscopia: körkörös beszűkült hallójárat, mögötte ép dobhártya.

Terápia: Burow csík behelyezése a hallójáratba, naponta tisztítás, lokális gyulladáscsökkentő (steroid) és antibiotikum adása csepp vagy kenőcs formájában, súlyos esetben per os antibiotikum.

Otitis externa circumscripta (furunculosa)

Kórok: Staphylococcus fertőzés leggyakrabban. **Tünetek:** körülírt gyulladás – furunculus, mely elzárhatja a hallójáratot, vezetékes halláscsökkenést okozva (otoscopia), tragus nyomásérzékenysége jellemző.

Terápia: Burow csík behelyezése a hallójáratba, lokális gyulladáscsökkentő (steroid) és antibiotikum adása csepp vagy kenőcs formájában, melyet párákötésszerűen lehet alkalmazni, meg kell várni a furunculus beolvadását, nem szabad megnyitni! Súlyos esetben per os vagy iv. antibiotikum adása szóba jön.

Otitis externa ekzematosa (ekzémás hallójáratgyulladás)

Kórok: Allergia + bakteriális fertőzés, kevésbé gyakori. **Tünetek:** Leváló, körkörös duzzadt, váladékozó hallójárat hám.

Terápia: naponta tisztítás, pórkeltávolítás, Burow csík, steroid tartalmú cseppek, kenőcsök alkalmazása, antiallergikumok.

Otomycosis (gombás hallójáratgyulladás)

Kórok: Candida albicans, Aspergillus (fumig., flavus, niger) fertőzés. **Tünetek:** kissé fájdalmas, váladékozó, viszkető hallójárat, otoscopia során jól láthatók a myceliumok, spórák a hallójáratban (fülváladékból tenyésztést lehet kérni).

Terápia: Antimycoticumok lokális alkalmazása (Canesten, Pimafucin csepp vagy krém).

Otitis externa necrotisans (maligna)

Kórok: Kezelésre nem gyógyuló Pseudomonas fertőzés, mely ráterjed a csontokra is osteomyelitist okozva, diabetes elősegíti kialakulását. **Tünetek:** Beszűkült, necrotizáló, váladékozó hallójárat, tragus, esetleg mastoidealis, nyomásérzékenysége, CT felvételen látható a csont érintettsége.

Terápia: Műtét (mastoidectomy, radicalis műtét), iv. célzott antibiotikum.

Myringitis bullosa (a dobhártya bullosus gyulladása)

Kórok: Vírusfertőzés (influenza). **Tünetek:** Fájdalom, minimális vezetékes halláscsökkenés. **Otoscopia:** A dobhártyán serosus váladékot tartalmazó bulla látható.

Terápia: Tüneti kezelés, a bullát nem szabad megnyitni, párhuzamosan előforduló otitis media acuta esetén indokolt csak antibiotikum adása.

Herpes zooster oticus

Kórok: Herpes zooster (varicella) fertőzés. **Tünetek:** Herpeses eruptiók láthatók a fülkagylón hallójáratban és a dobhártya hátsó - felső negyedében is, fájdalom jellemző, a vírusfertőzés következtében felléphet az ún. Ramsay-Hunt syndroma, melynél

percepciós (idegi) halláscsökkenés, a n. facialis paresise és egyensúlyzavar (labirinthitis) jelentkezik.

Terápia: Tüneti kezelés, fájdalomcsillapítás, lokális antivirális szerek (Zovirax, Hevizos), B vitaminok, antihisztaminok, ritkán antibiotikum.

A gyermekorvosi gyakorlatban nagy jelentőségű a gyermekeknél jelentkező gyakori (kb.30%) felső légúti hurutok következtében kialakuló fülkürthurutok azonnal kezelésének, mivel a serosus és purulens otitisek kialakulását korai stádiumban lehet e legjobban megelőzni, de fülpanaszok esetén mindenképpen indokolt a fül-orr-gégészeti vizsgálat.

Az otitis externa diagnózisa szintén fontos gyakorlati kérdés az alapellátásban, leggyakrabban gyermekeknél úgy felmerül a kérdés, hogy otitis media vagy externája van-e a gyermeknek? Ezt gondos anamnézissel, fizikális vizsgálattal nem mindig lehet eldönteni gyermekeknek, ezért otoscopya végzése szükséges.

A leírt fülészeti kórképeknél a gyermekgyógyász és a fül-orr-gégész szoros és gyors együttműködése szükséges a kórfolyamatok szanálására (konzervatív terápia, műtét), mert csak ebben az esetben biztosítható a gyermek komplex ellátása.

Gyermekkori halláscsökkenés

Dr. Fekete-Szabó Gabriella
Szeged MJV Önkormányzat Gyermekkorháza

A beszédfejlődés egyik feltétele az ép hallás. A halláscsökkenés gyermekeknél beilleszkedési zavart, magatartási zavarokat -agresszivitást- tanulmányi eredmény hanyatlását eredményezheti. Ezért rendkívül fontos a halláscsökkenés időben történő észlelése és a kiváltó októl függően, a kezelése.

Mérföldkövek a hallás és nyelv fejlődésében

Újszülött kor

1. Hangosan sír.
2. A túl hangos, hirtelen hangokra megriad.

2-3 hónapos kor

3. Nevetgél.
4. Kezd hangokat képezni a száj hátsó részében (pl. goo..).
5. A számára ismerős hangokat felismeri.
6. Meg tudja különböztetni a beszéd hangzásbeli különbségeit, pl. kérdések, boldog vagy ideges állapot kifejezése.

4-6 hónapos kor

7. Keresi a hangforrás helyét (fordítja a fejét a hang irányába).
8. Szótagokat kezd képezni, elsősorban magánhangzókat használ, de már megpróbál mássalhangzószzerű hangokat is egymás mellé rakni.
9. Hangutánzásokkal próbálkozik; visító, ordító, mormogó hangokat ad.
10. Lekötik a figyelmét a hangokat adó játékok.

6-12 hónapos kor

11. Gagyogás (kétszer-háromszor ismételi egymás után szótagokat, pl: ma-ma-ma).
12. Arc kifejezéseket produkál, kimeresztli a szemét, artikulálással és gesztikulációval igyekszik a jobb kapcsolattartást elérni (pl.: rámutat dolgokra, megfog közben valamit).

12 hónapos korára már

13. a nevére figyel.
14. megérti a „nem” szó jelentését.
15. egyszerű utasításokat megért.
16. kérésre pl. odaadja a játékát.

12-18 hónapos kor

17. Egymáshoz fűz hangokat és a felnőttéhez hasonló beszédsablont próbál kialakítani.
18. Kimondja az első szavait.

18 hónapos koráig

19. kb. 50 szót megért.
20. kb. 20 szót használ, tipikusan egyszavas mondatokat mind.

18-36 hónapos kor

21. Gyorsan fejlődik a beszédkézsége, bővül az alkalmazott hangzók választéka és azok kombinációja.

36 hónapos koráig:

22. kb. 3600 szót megért.
23. kb. 900 szót használ, egy mondatban 3-4 szót alkalmaz.
24. Kezd engedelmeskedni a felszólításoknak.
25. Történeteket kezd mesélni.
26. Meg tudja mondani a nevét, az utcanévet, ahol lakik.
27. Énekeket tanul meg.

Az összeállítás alapja: Hansen D. Howard SR: facilitating early language. 1992

Az első élethónapokban az akusztikus stimulus a centralis hangpálya éréseinek adekvát ingere. Ez az életperiódus a centralis hallópályák synapsisai kialakulásának és éréseinek érzékeny periódusa. Ez a korszak a 3. életév végével zárul, ennek során a nyelvtani szabályok elsajátításának készsége a 6–36. hónap-ban az optimális.

Anélkül, hogy a részletekbe belemennénk felsorolunk néhány reflexaudiometriai módszert.

Reflexen alapuló hallásvizsgáló eljárások

Magatartásváltozás megfigyelésén alapuló módszerek: mimika, szem-, végtagmozgások, szopómozgások, légzésszám, légzés mélységének változásai.

Orientációs reflex: a csecsemő figyelmét valamilyen hanginger felkelti és a hangforrás felé fordul

Az akusztikus reflexek vizsgálatakor tartsuk szem előtt, hogy a *csecsemő reflex-készsége* hamar kimerül. Hangingerként rendszerint hirtelen, rövid, de nagy intenzitású zörejeket alkalmazunk. A tiszta hangok iránt a csecsemő nem fogékony. Ismételten pozitív reflexválasz bizonyítja a hallást, míg egy vizsgálat negatív eredménye figyelmeztetés arra, hogy a vizsgálatot más időpontban ismételjük meg.

Játékaudiometria: a gyermeket arra tanítják, hogy bizonyos hangingerre, meghatározott játékos tevékenységgel válaszoljon (építőkocka stb.)

7006/1983. (Eü.K.12.) Módszertani levél a 0–18 évesek audiológiai szűrővizsgálatáról.

Szűrővizsgálatok

Újszülöttek: újszülött osztályon történik MEDICOR SAB-1 hallásszűrő 90 dB fehér zajt újszülött fülétől 10 cm-re 5 ms-ig.

Gyermekgyógyászati statusfelvétel 1 éves korban.

3 éves korban: körzeti védőnő MEDICOR szűrő audiometer.

5–6 éves korban: védőnő az óvónővel.

13–14 éves: audiológus szakasszisztens.

17 éves korban honvédelmi oktatásra kötelezettek orvosi vizsgálata során

Ez a módszertani levél elavult. A szűrővizsgálatokat az országban csak részben végzik el, és azok kivitelezése, körülményei sem mindig optimálisak. Mivel a megfelelő technikai és személyi feltételek hiányoznak, az audiometriás szűrővizsgálatokkal történő korai detektálás még nem mindenhol lehetséges. Optimális lenne, ha minden újszülött osztályon rendelkezésre állna az objektív hallásvizsgálatok közül a *transiens otoacusticus emissio* mérési lehetősége.

A hallás tisztázása az alábbi kockázati tényezők esetén különösen indokolt:

Örökletességre utaló familiáris hallászavar, rubeola az első öt terhességi hónapban, fejlődési rendellenesség a fej területén – ideértve az ajak-szájpadhasadékot is, koraterhességi súlyos vérzés, 1500 g alatti koraszülöttség, asphyxia (Apgar 1-3), súlyos icterus, meningitis/encephalitis bármely életkorban, belsőfül nagyothallással járó szindrómák (pl. Alport, Pendred, Waardenburg...), cerebrális mozgászavarok, belső szervek dysplasiája és vitiumok.

A halláscsökkenés típusai

Vezetékes, idegi, kevert (vezetékes és idegi).

Vezetékes halláscsökkenésről akkor beszélünk, ha az ok a fülkagyló, külső hallójárat, dobhártya, hallócsontok, középfül betegségeiben keresendő. Idegi jellegű a hallás-

csökkenés, ha az elváltozás a belső fülben, illetve a hallópálya bármely szakaszán jön létre.

A halláscsökkenés mértéke szerint

nem jelentős halláscsökkenés	0-25 dB
kisfokú halláscsökkenés	26-40 dB
közepes halláscsökkenés	41-60 dB
nagyfokú halláscsökkenés	61-80 dB
súlyos halláscsökkenés	81-90 dB
süketséggel határos halláscsökkenés	> 90 dB
teljes hallásvesztés	hallást kimutatni nem lehet

A hallásvizsgálat lehetőségei

Objektív (kiváltott válasz audiometria)

A vizsgált egyén közreműködése nélkül nyerünk információt a hallásról. Az objektív audiometria a *hallórendszer egy-egy kisebb szakaszát* vizsgálja.

Szubjektív

A beteg aktív közreműködésével történik. Talán ellentmondásosnak tűnik, de fiziológiai szempontból a mindennapi, szubjektív hallásküszöb-meghatározás a legbonyolultabb vizsgálat, mert a *hallórendszer egészét* vizsgálja. Szükséges hozzá az anatómiailag és funkcionálisan ép hallórendszeren kívül: éber állapot, ép tudat, együttműködési készség, viszonylag ép lelkiállapot, sőt motorium is.

Gyermekeknél a hallásvizsgálat feltételei: legyen könnyen kivitelezhető, rövid vizsgálati idő, objektív, az ébrenléttől független. Ennek megfelelően az objektív hallásvizsgálatok kerülnek előtérbe.

Objektív hallásvizsgálatok:

1. Tympanometria, stapedius reflex. 2. Tranziens otoacoustic emissio. 3. BERA.

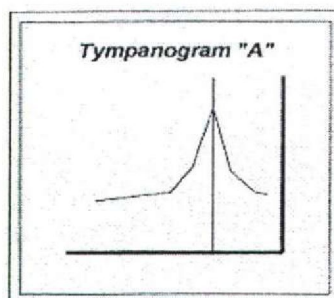
Tympanometria

A tympanometria – középfül analizátorral – történő impedanciavizsgálaton alapszik. A középfül feladata két közeg akusztikus impedanciájának az illesztése. Minél jobban dolgozik a középfül, annál több hangenergia jut át a levegőből a belső fülbe. Ennek feltételei: ép légtartó dobüreg, jól vezető és mobilis hallócsontláncolat. Fülkürthurut vagy hallócsontláncolat-szakadás, dobhártyaperforatio esetén ez az impedanciaillesztő funkció veszít hatásosságából vagy egyáltalán nem is működik.

Tympanogram típusai (Jerger szerint):

A görbe legmagasabb pontja mindig ott van, ahol a külső légnyomás megegyezik a középfülben lévő nyomással.

0–50 daPa nyomáson normál tympanogram: „A”-típus. As: (sekély) hallócsont-fixatio, hegesedés Ad: (disconti-nuitas) laza, atrophias dobhártya, hallócsontláncolat szakadása

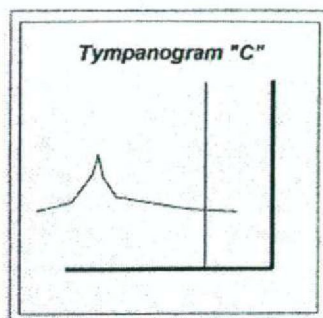


Balra negatív irányba eltolt csúcs esetén: „C”-típus.

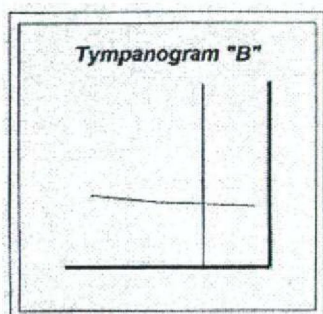
– 50–200 daPa: „C1”,

– 200 daPa vagy kevesebb: „C2”.

A „C”-típus fülkürthurutra utal. Minél jobban behúzódik a dobhártya, annál jobban balra tolódik a tympanogram csúcsa, míg nem a folyamat átmegy serosus otitisbe, azaz „B” típusúvá válik a tympanogram.



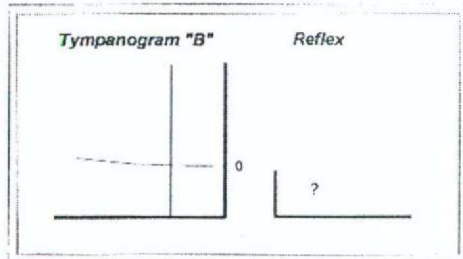
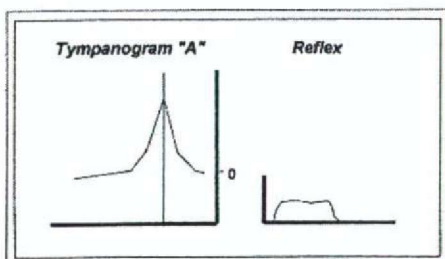
Lapos tympanogram, csúcs nincs „B” típus: középfülfolyadék jelenléte



Gyermek fül-orr-gégészet és audiológia nem létezik tympanometer nélkül!

Stapedius reflex vizsgálata

Az acustico-facialis reflexív működése következtében megfelelő intenzitású hangingerrel elérve a stapedius reflex küszöbszintjét, mind az azonos oldali, mind az ellenoldali m. stapedius összehúzódik és az ovális ablakba feszíti a stapest, ezzel védve a belső fület az erős hangoktól. Ennek a mechanizmusnak természetesen, mivel reflexívről van szó, latencia ideje van, körülbelül 10 ms alatt lép életbe, ebből az is következik, hogy hirtelen erős impulzus zajok ellen ez a mechanizmus az első pár milliszekundumon belül még nem tud védeni. Amikor a m. stapedius összehúzódik, megfeszíti a hallócsontláncolat-rendszert, és ezzel megváltozik a rendszer impedanciája. Ez az impedanciaváltozás regisztrálható. A vizsgálat során meg lehet mérni különböző frekvenciákon a stapedius reflex küszöbét, ami normális esetben átlag 80–90 dB.



Emelkedett a stapedius reflex:

A vezetékes halláscsökkenés eléri a 30 dB-t, sensoros nagyothallás 50 dB, kezdődő neurális nagyothallás.

Nem váltható ki a stapedius reflex:

Otosclerosis, hallócsontlángolat megszakadása, középfülben folyadék, reflexpályák sérültek, nervus facialis paresise, egészséges populációban 8–10%-ban hiányzik.

Otoacusticus emissio

Spontan:

A belső fülben lévő külső szőrsejtek aktív működése során keletkező igen kis intenzitású hangjelenség, amely retrograd az ép hallócsontlángolaton és a dobhártyán át a hallójáratba vezetődik, ahol azt mérni lehet.

Kiváltott otoacusticus emissio:

Hangingerrel kiváltott emissio.

1. tranziens otoacusticus emissio: TOAE, 2. stimulus frekvencia emissio: SFOAE, 3. disztorziós kombinációs hangemissio: DPOAE.

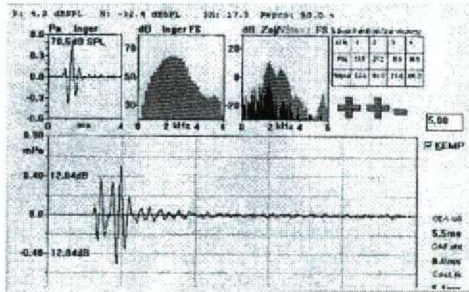
Tranziens otoacusticus emissio TOAE

Az inger időtartamával nem azonos idejű, „múló” válaszként regisztrálható.

A lényeg az, hogy az inger valóban „lecsengjen” 3–4 ms-on belül, így nem zavarja a később 3–5 ms múlva jelentkező emissziót.

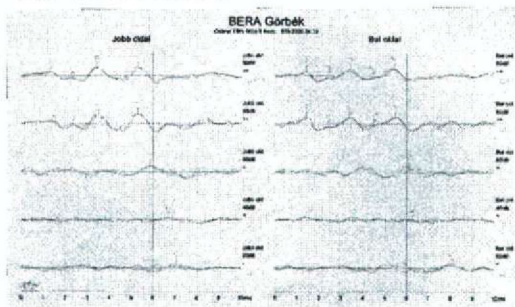
A mérés során 250–500 click-ingert kell adnunk, a választ 0–20 ms időtartamban kell mérni és átlagolni.

A TOAE különösen alkalmas a hallás szűrővizsgálatára, tekintve, hogy 30 dB-t meghaladó halláscsökkenéskor nem lép fel echoreakció. Ha az echo mérhető, normális perifériás hallás feltételezhető. Egy objektív, nem invazív, rövid időt igénylő (kb. 3 perc) szűrővizsgálatról van szó.



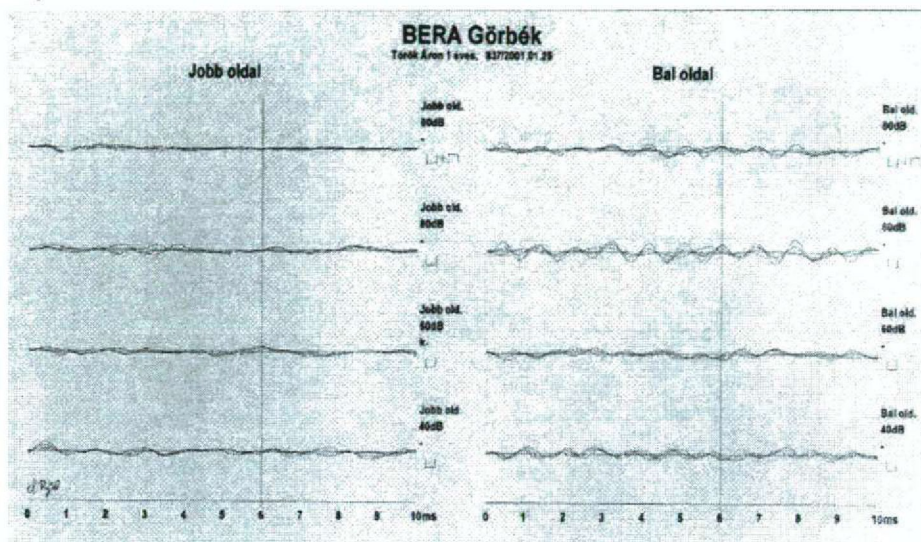
BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry)

Akusztikus agytörzsi kiváltott potenciál audiometria. Koppanó hangingert használunk, aminek széles a spektruma, és nincs konkrét hangmagassága: click-inger. A BERA jellegét tekintve az *on-válaszok* közé tartozik: azaz az inger indulása után elindítja a választ függetlenül attól, ezután milyen az inger. Mindig tudnunk kell, hogy a válasz a 2–3 kHz tartománynak felel meg. Hét jól elkülöníthető hullám ismerhető fel az első 10 ms-on belül:



- I. n. cochlearis
- II. nucleus cochlearis
- III. oliva sup.
- IV. lemniscus lat.
- V. colliculus inf.
- VI. corpus geniculatum mediale
- VII. radiatio thalamocorticalis.

Mivel a BERA a hallópálya funkcionális térképét adja, ezzel *elsősorú diagnosztikus eszközzé* vált a kiváltott válaszok közül. Ha valamelyik hullám latencia ideje vagy alakja eltér a normális átlagtól, a hullámok eredete alapján megmondhatjuk a károsodás helyét.



A BERA alkalmazási területe

Hallásküszöb-meghatározás

Otoneurológiai diagnosztika, topodiagnózis

- a) Retrocochlearis laesiók kimutatása (acusticus neurinoma, agytörzsi laesio).
- a) Recruitment kimutatása.

A vizsgálat kivitelezése:

A referens elektródát a vizsgált fül processus mastoideusára, az aktív elektródát a vertexre, a neutrálist az ellenoldali proc. mastoideusra ragasztjuk. A hangingeret egy hangszórón át közvetítjük a vizsgálandó fülre. A gyermeknek feltétlenül nyugodtnak kell lennie, ha ez nem valósítható meg, akkor a gyermeket el kell altatni a vizsgálathoz. Optimális körülmények között a BERA vizsgálat 20–30 percet vesz igénybe. *A módszer pontos és megbízható.* 80 dB a kiinduló hangintenzitás, melyet 20 dB-ig csökkentünk. Külön vizsgáljuk a jobb és a bal fület. Az első felismerhető V. hullám alapján tájékozódunk. A vizsgálat végén *azonnal* leletet adunk.

Szubjektív hallásvizsgálatok

1. Tisztahang audiometria. 2. Beszédaudiometria: a) beszédhallásküszöb – számpróba, b) beszédértés – szópróba.

Ezek a vizsgálatok a gyermek kommunikációs készségét igénylik. Általában már 4 éves kortól kivitelezhető. A mindennapi életben legfontosabb a beszédfrekvenciák tartománya, amely 50 Hz-től 2000 Hz-ig terjed. A szubjektív audiológiai mérések során a méréseket 125 Hz-től 8000 Hz-ig végezzük.

Az audiogram lefutása utal a laesio helyére. Az audiométereket úgy kalibrálták, hogy normál hallókon a csontvezetés és légvezetés értékei együtt futnak. Ha a

hangvezető rendszerben valahol hiba van, akkor a légvezetés mindig rosszabb, mint a csontvezetés. A csontvezetés mindig a valódi hallásképeséget jelöli.

Gyermekekben a *vezetési típusú halláscsökkenés a leggyakoribb*. Akut formája általában gyulladásos eredetű, pl. akut gennyes középfülgyulladás, mely a fájdalom kívül funkciózavarral, tehát halláscsökkenéssel is jár. Ez azonnal észlelésre is kerül. A középfül idiátiós zavara miatt fokozatosan kialakuló halláscsökkenés azonban hosszú ideig észrevétlen maradhat. A szülők úgy vélik, gyermekük elmerült a játékban, ezért figyelmetlen. Hiszen a fülkürtfunkció zavara fájdalomtalan, csak jelentős halláscsökkenés esetén fordulnak orvoshoz. A fülkürt működésére jelentős befolyással van az orrlégzés, az orrgarat állapota, az orrmandula nagysága.

A középfül idiátiós zavara miatt kialakult betegségnek több szinonimája van: catarrhus tubae auditivae, otitis media catarrhalis chronica, otitis media chronica serosa, otitis media chronica mucosa, seromucotympanon. Ez utóbbi három elnevezés már utal arra, hogy a középfülben serosus vagy mucosus váladék is kialakulhat.

Otitis med. chr. serosa et mucosa

A tubotympanalis rendszer ventiátiós zavarán alapuló középfülmegbetegedés. Ép dobhártya mögötti (radier erezettség) viszkózus izzadmányképződés. Vezetési típusú halláscsökkenés jellemzi.

(Politzer Ádám a dobüregi transsudátumot 1867-ben elsőként diagnosztizálta.)

A diagnózis felállítása a vizsgálatkor észlelt dobhártyakép alapján nem okoz nehézséget. Nagy segítséget nyújt a *tympanometria*.

Terápia: elsősorban az ok megszüntetésére törekszünk. A fülvizsgálat mellett nem nélkülözhető az orr, az orrmelléküregek és az *epipharynx* vizsgálata. Az itt talált kóros állapotok (adenoid vegetatio, krónikus rhinopharyngitis, sinusitis maxillaris et ethmoidalis, orrpolyposis, septumdeviatio, szápadhasadék stb.) kezelendők, illetve megszüntetendők.

A felgyülemlett, sűrű savót operációs mikroszkóp alatt paracentesis után szívóval eltávolítjuk.

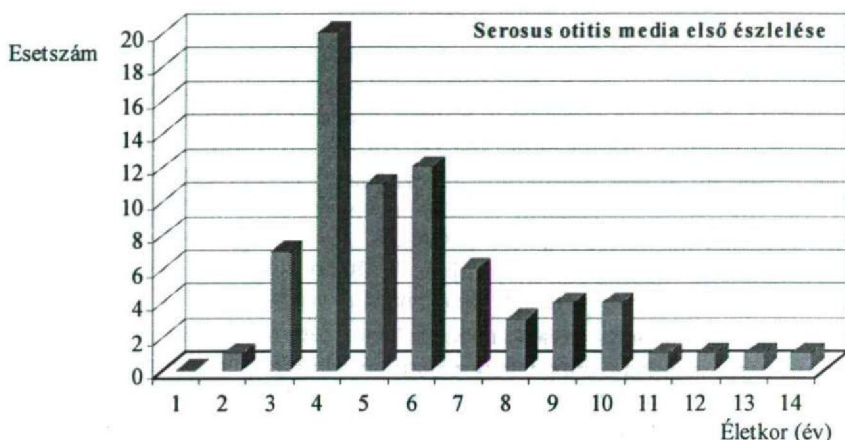
Elsődleges szempont a dobhártya rostos rétege tönkremenetelének megakadályozása. Ezért, ha a fülkürtön keresztül a dobüreg szellőzését nem tudjuk helyreállítani, akkor *átmenetileg ventiátiós tubust* kell a paracentesis nyílásába helyezni.

A serosus otitis media első észlelésének leggyakoribb megjelenése az óvodás korra – 4 éves kor – tehető, valamint az iskoláskor kezdetére, bár ez utóbbi emelkedés a beiskolázások előtti szűrővizsgálatokkal mutat szoros összefüggést.

Ismétlődő, többszörösen antibiotikummal kezelt akut otitis media suppurativa után is észlelhető serosus otitis media. Ezért érdemes tympanometriás vizsgálatot végezni ezekben az esetekben is. Gyermekorvosok számára pedig az otoscop használatának elsajátítása javasolt. Így időben kerülnének a gyermekek audiológiai vizsgálatra.

A dobüregben huzamosabb ideig tartózkodó savós váladék besűrűsödik, kocsonyássá válik, fibroblastok nőnek bele (szervül), végül az egész dobhártya és a hallócsontláncolat fixálódik. Ez az ún. *processus adhaesivus*, melyet műtéttel nehéz helyrehozni.

Ha a dobhártya atrophizálódik, retractsás tasak, hámzsák alakul ki, benyomul a dobüregbe, akkor az *cholesteatomás fülbetegséghez* vezet.



A belsőfül betegségei

Örökletes belsőfülbetegségek.

A veleszületett hallászavarok 50%-a örökletes belsőfülbetegség következménye. A halláskárosodás felléphet monosymptómásan vagy más szervkárosodással (szindrómák).

Az anomáliák formái

- A belsőfül fejlődési zavarai, mint dysplasiák és aplasiák.
- Degeneratív zavarok: megszületéskor a hallás normális, később progrediáló halláscsökkenés lép fel.

Praenatalis belsőfülzavarok

Anyai fertőzés pl. rubeola, halláskárosodás kockázata 15%. Toxoplasmosis, parotitis epidemica, cytomegalia, influenza. Magzati hypoxia, aminoglycosida, diabetes mellitus.

Perinatalis belsőfülzavarok

Hypoxiás-traumás eredetűek, súlyos asphyxia, kissúlyú koraszülöttség, szülési trauma.

Az említett tényezők következtében fellépő peri-, endolympha bevezések belsőfűleváltozáshoz vezetnek.

Magicterus: a veleszületett belsőfül nagyothallás 5%-nak a 20mg%-ot meghaladó hyperbilirubinaemia az oka.

A sensorineuralis halláscsökkenés a magas rizikó csoportba tartozó újszülötteknél irodalmi adatok alapján igen széles százalékot mutat: 1,5–17%.

Postnatalis belsőfülbetegségek

Bakteriális meningitis: az antibiotikumok korszakában is 20% a belsőfül-károsodás kockázata.

Haemophilus influenzae, *Pneumococcus*, *Meningococcus infectio*. Vírusinfectio, cytostaticus vagy aminoglycosida kezelés, laterobasalis fractura, zajártalom, *inkubátorzaj, *sétálómagnó, disco, oltási károsodás, (*pl.tetanus, vaccináció).

A rehabilitáció lehetőségei:

Hallókészülék, cochlearis implantatio.

Gyermekek hallókészülékkel történő ellátása

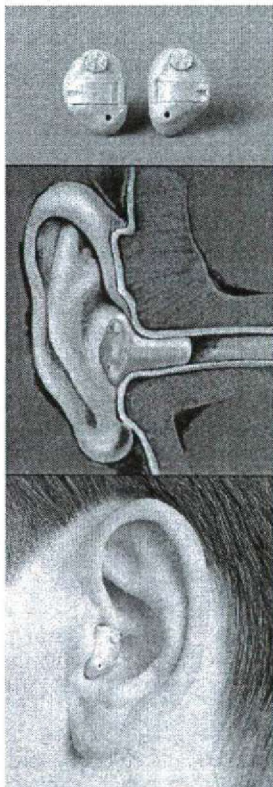
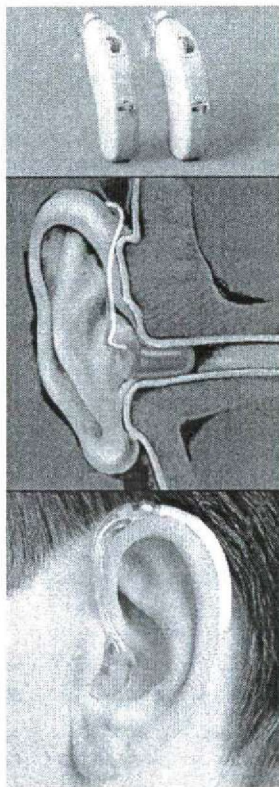
Mikor adjunk hallókészüléket a csecsemőnek?

Elvben minél előbb, a gyakorlatban 4–6–8 hónapos korban ajánlott.

Indikáció: közepes és nagyfokú halláscsökkenés a főindikáció, de „süketség” esetén is indokolt!

Milyen vizsgálatokat végezzünk? – az életkornak megfelelőt.

Milyen készüléket adjunk? – mindkét fülre (!) légvezetési készüléket. Hallójáraty atresia esetén csontvezetési készüléket. Ha lehet, akkor digitalis hallókészüléket válasszunk. 12 éves korig fülmögötti hallókészüléket kell adni, 12 év felett hallójáraty készülék is választható.



Egyéni fülilleszték

Gondozás és tanácsadás

- a) Siketek és Nagyot-hallók Iskolája és Óvodája: surdopedagógus.
- b) Gyermekaudiológia: halláskontroll, készülékbeállítás, illeszték stb.

Közismert tény, hogy a vakokat mindenki sajnálja, a nagyothallókat pedig kinevetik. A társadalomban még mindig nehezen fogadják be a nagyothallókat. A súlyos nagyot-hallók esetén nemcsak az okoz nehézséget, hogy a beteg nem hallja, amit mondanak neki, hanem őket sem értik meg jól. A betegek elvesztik saját hangjuk feletti ellen-örzésüket, és ezért másodlagos beszédhibák is kialakulnak. Ezért nagyon fontos a *korai fejlesztés*, hogy esélyt adjunk a hallássérülteknek az ép hallásúak közé való beillesz-kedéshez.

Sinusitis és sino-otitis kezelése gyermek fül-orr-gégészeti szempontból

Dr. Berényi Imre

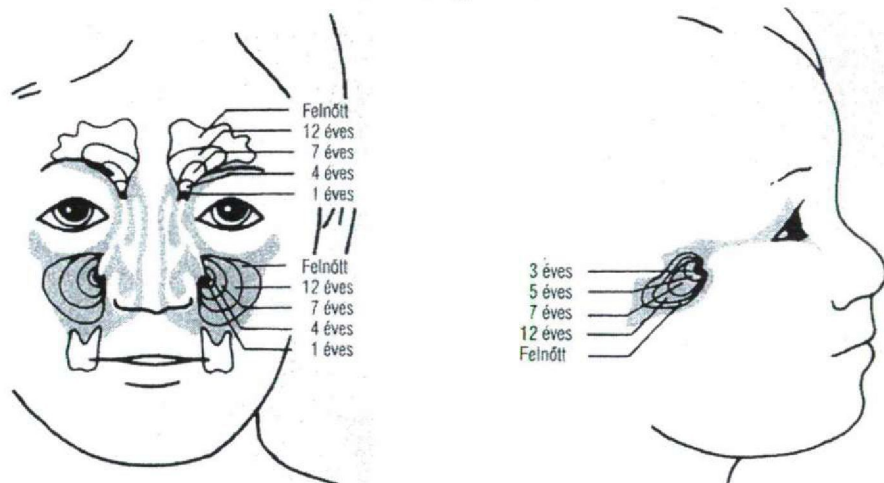
Szeged MJV Önkormányzat Gyermekkórháza

A csecsemő és gyermekkorban a felsőlégúti megbetegedés rendkívül gyakori, ezért a gyermekgyógyász, háziorvos gyakran találkozik ezzel a kórképpel, és ennek szövődményével a gyermek fül-orr-gégész. Mivel nincs barrier, az orrból a gyulladás könnyen áterjedhet az orrgaratra, fülre, garatra, gégére, légcsőre, hörgőkre, nyelőcsőre és gyomorra is. A közösséget nem látogató gyermekek évente 1–4, de a közösséget járó gyermekek 4–8 alkalommal esnek át felsőlégúti megbetegedésen. A felső légúti hurut mindig az orrüregben és az életkornak megfelelő orrmelléküregben zajlik le. Ezért helyesebb rhinosinusitistről beszélni, mint azt tette tavaly e helyen tartott előadásában Kadocsa Edit kolleganő is. Az akut felsőlégúti hurut többnyire vírus talaján alakul ki, és mivel a gyermekek nem tudják fújni az orrukat, így hamar bakteriálisan felülfertőződnek. Háttérben allergia is előfordulhat.

A felső légúti hurut (rhinosinusitis)

A leggyakoribb megbetegedés. Az orrüregben és az életkornak megfelelő orrmelléküregben zajlik le. Vírusinfekció talaján jön létre, bakteriálisan felülfertőződik. Háttérben allergia is előfordulhat.

Orrmelléküregek kialakulása

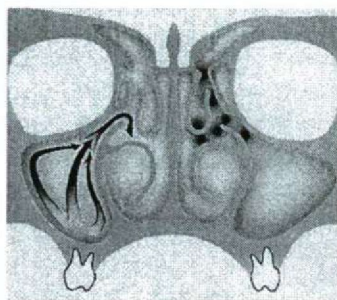
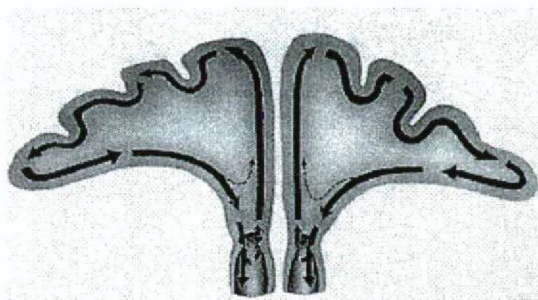


1910-ben Ónodi írta le az orrmelléküregek fejlődését és nagyságukat. Minden újszülött már arcüreggel és rostasejttel rendelkezik. Ebben az időben az arcüreg mélysége 1–2 mm, de fél éves korban már 3–5 mm. Öt éves korban kezd a homloküreg és az iköböl kialakulni és végleges nagyságukat pubertáskorra érik el.

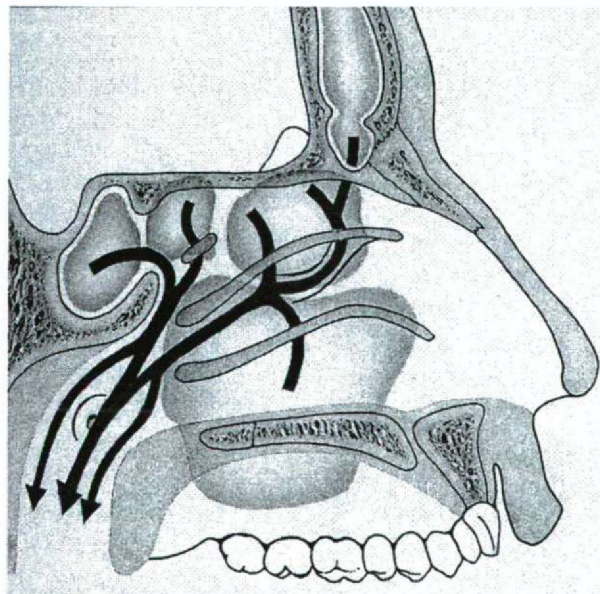
Csecsemő és gyermek fül-orr-gégészeti vizsgálata egy kicsit különbözik a felnőttek vizsgálatától: a relative szűk orrfelet csak akkor tudjuk megvizsgálni, ha vizsgálata előtt az ornyálkahártyát, főleg az orrkagylók vértelenítését elvégezzük. Így lehetőség nyílik, hogy véleményt tudjunk mondani az orrban észlelt elváltozásról.

Egyes vizsgálatokat, pl.: orrendoscopia vizsgálat csak altatásban tudjuk többnyire elvégezni.

Mucociliáris utak az orrmelléküregekben



Láthatók az orrmelléküregekből a váladék kiürülésének a helyei. Elölről hátrafelé: homloküreg, elülső rostasejtek, arcüreg, hátsó rostasejtek és az iköböl. Mind az orrgáton át csorog le. Ezért észlelünk megfelelő világítás mellett a lágyszájpad mögött gyakran gennyfüggönyt.

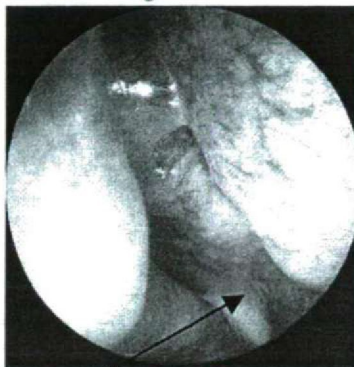


A váladék kiürülése az orrmelléküregekből

Szakmánk a gennyes sinusitiseket időtartam szerint akut és krónikus melléküreggyulladásra osztja fel. Klasszikus értelemben 3 hétig tartó betegség esetén beszélünk akut folyamatról. Egyes gyermek fül-orr-gégészek csak hat hét után beszélnek krónikus rhinosinusitisről.

A szövődménymentes akut sinusitis vizsgálata

Orrváladék
eltávolítása, orr
anémizálása, otoscoppal
az orr áttekintése (középső
orrjáratból gennycsorgás).



Orrgaratból gennycsorgás



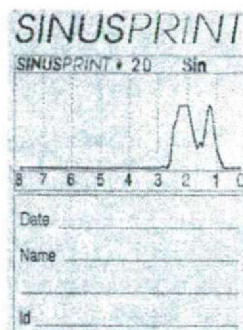
A szövődménymentes akut (rhino)sinusitist a gyermekgyógyász és a háziorvos gyógyítja az anamnézis és a tünetek alapján. Anamnézis felvételekor fontos eldönteni, hogy akut folyamatról van-e szó vagy krónikus folyamat heveny fellángolása. A tünetek közismertek és a táblázatban felsoroljuk. Csecsemő- és kisdedkorban láz vagy hőemelkedés is kísérheti a betegséget.

A szövődménymentes akut sinusitis vizsgálata csecsemő és gyermek fül-orr-gégész szempontjából fontos az orr vizsgálata otoscoppal. Ezért az orrból a később ismertetett módon a váladékot le kell szívni és orrcseppel anémizálni kell, azaz az orrkagylók duzzanatát megszüntetjük. Ezután lehet az orrfélbe óvatosan bevezetett otoscoppal több síkban az orrfelet áttekinteni. A középső orrjáratából gennycsorgás lehet észlelni, ami az akut sinusitis egyik jele. A szájba bevilágítva és egy lapoccal a nyelvet lenyomva az orrból gennycsorgás észlelhető. Sinus ultrahanggal – un. „hasadt csúcsot” találunk, mely megvastagodott arcüreg nyálkahártyát jelent. A hagyományos Waters orrmelléküregi felvételen az arcüreg nyálkahártya keretszerűen megvastagodott. Elülső rosta-sejtek is fedettek.

A szövődménymentes akut sinusitis vizsgálata



Hagyományos Waters orrmelléküregi rtg. felv.

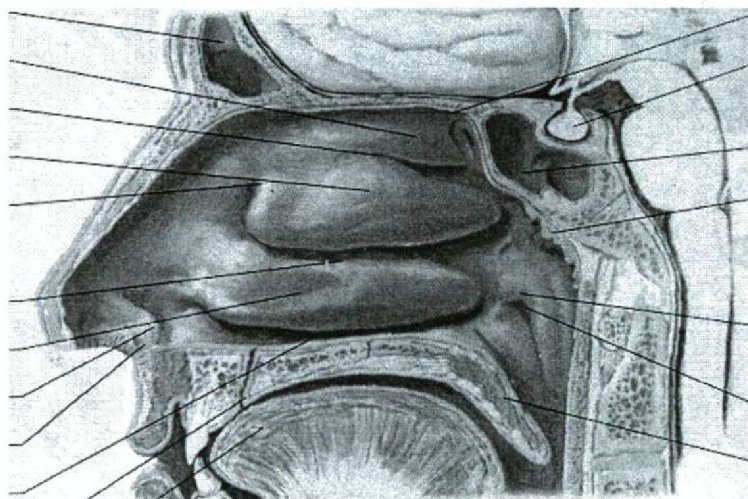


Sinus ultrahang

A szövődmenymentes akut sinusitis kezelésének legfontosabb eleme az orrcsepp és orrszívás. A felső légúti hurutban a duzzadt orrkagylók – az alsó és középső –, szinte a septumig ér. Körülötte nyákos gennyet lehet látni. Első lépésben az orrból a váladékot le kell szívni, hogy legyen szabad felszín, ahonnan az orrcsepp vénás injekció sebességgel felszívódik.

Az orrcseppet csepp vagy spray formában juttathatjuk a szabad orrnyálkahártyára. Ha a gömb felszínének a kiszámolására használt formulára gondolunk, $4\pi r^2$ akkor a sok apró csepp spray formában hatalmas felszínt alkot.

Az orrcseppet lehet csepp formában oldalt hajlított fejpozícióban, és teljesen előredőlt fejhelyzetben (Moffat helyzet) – erről tavaly Bittera István számolt be e helyen. Véleményünk szerint spray formában sokkal kedvezőbb az orrcsepp adása.



A gyermek szüleit megkérdezzük, hogy milyen fejhelyzetben adta be az orrcseppet. A válasz többnyire, hogy hátra hajtotta gyermek a fejét és az orrfenéken lévő nyálkahártyán gördült végig, szinte az alsó orrkagylóval alig érintkezett. Valamivel kedvezőbb oldalt hajlított fejhelyzet, mert ekkor a 2–3 csepp az alsó orrkagylón vagy talán még a középső orrkagylón halad át az orron. A Moffat pozícióban a középső orrkagylóra kerül. Spray formában adva az alsó és középső orrkagylóra jut az orrcsepp a vénás injekció sebességével szívódik fel 5–10 perc alatt. Az orrfenék és az orrsövény nyálkahártya felső légúti hurutban soha nem duzzad meg, míg az orrkagylók igen, 2–3-szorosra. Nem orrcsepp SteriMar, Bioparox, IRS 19, Brulamycin szemcsepp.

Öt-tíz perces várakozás után az orrkagylók zsugorodnak és ezután érdemes a váladékot leszívni. Az orrból eltávolított váladék így már biztosan nem okoz szövődmenyt. A szülészetén régóta használják a nyákcsívót. Az orrba vezetett gumicső elejét ferdére vágjuk le, mert így nagyobb lesz a gumicső bemeneti átmérője és a septum mentén könnyebb az orrgaratig levezetni. Szájjal kell a váladékot leszívni. A vákumos orrszívó fontosságáról a Szentesen dolgozó egykori főorvosom Müller Harald számolt be 1968-ban a Fül-orr-gégegyógyászat szaklapban. Miriszlai Ernő 57 féle vákumos orrszívót

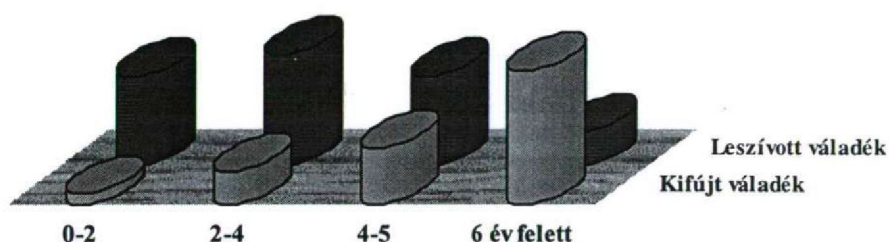
fejlesztett ki. Ezek közül a legismertebb a porszívóra csatlakoztatható orrszívó. Baján dolgozó Vácity József tovább finomította a porszívóra csatlakoztató részt és Wiva-Vac néven egy praktikus illeszték családot fejlesztett ki.

A szövődménymentes akut sinusitis kezelése

Orrcsepp adás után 5–10 perces várakozás, orrszívás. Nyákszívó, vákuumos orrszívó (folyamatos, szagatott üzemmód), orrfújás.

A vákuumos orrszívót két fajta módon használhatjuk. Folyamatos üzem módról beszélünk, ha a porszívó szívás alatt folyamatosan üzemel. Szagatott üzem módban a porszívót ki és bekapcsoljuk. Az egyik orrfelet ujjal az orrszármnyat a septumra nyomva lezárjuk és a másik orrbemenethez illesztjük a porszívóra helyezett illesztéket. Négyet számolunk, majd az illesztéket az orrtól eltávolítjuk és az elzárt orrfelet felszabadítjuk. Ezután újra visszatesszük az orrillesztéket és a vákuumos orrszívás után így már a közös orrjáratba került orrváladékot le tudjuk szívni. A porszívó folyamatosan dolgozik, ezért nevezzük ezt a formát folyamatos üzemelésnek. Szagatott üzemeléskor hasonlóan az egyik orrfelet elzárjuk, és négyet számolunk, majd a porszívót kikapcsoljuk és közben a lezárt orrfelet felszabadítjuk.

Orrfúvással és orrleszívással eltávolított váladék mennyiségének megoszlása gyermekkorban



Hat éves kor felett a gyermekek több váladékot fújnak ki az orrukból, mint amit leszívunk. Ezt figyelembe véve hat éves kor alatt az orrot mindig le kell szívni.

A szövődménymentes akut sinusitis kezelésekor az antibiotikum adása Magyarországon empirikus úton történik. Figyelembe kell venni a kórokozót (L. táblázat) és ezek a baktériumok 60–80%-a β laktamázt termelnek.

Arcüregmosó folyadék tenyésztési eredménye (n =116)

H. influenzae	38	P. aeruginosa	4
Str. pneumoniae	27	S. epidermidis	2
Str. β haemolyticus	13	E. coli	1
M. catarrhalis	9	Nem tenyésztett ki	16
S. aureus	6		

Kiegészítő kezelés

Nyákdoldó, fizioterápia (infravörös lámpa, bioptron lámpa, rövidhullám kezelés).

Ezenkívül infravöröslámpával, biotron lámpával ultrahangos kezeléssel, infrakabinnal és szaunával segíthetjük a felső légúti betegségből a gyógyulást. A felsorolt kezeléseket lázas állapotban mellőzzük.

Akut orrmelléküreggyulladás leggyakoribb szövődménye a rostasejtgyulladás, amely a felső légúti megbetegedés bármelyik időszakában megjelenhet. A folyamat többnyire lázzal, hőemelkedéssel jelentkezik. Tipikus tünete a mediális szemzugból kiinduló felső szemhéj ödéma, a szemét nehezen vagy alig tudja kinyitni. A szemhéj hyperaemiás lehet. Az ödéma az alsó szemhéjra is ráterjedhet, szintén a mediális szemzugból kiindulva. A folyamathoz conjunctivitis, chemosis is tartozik. Természetesen azonos oldali orrdugulás, kismértékű orrváladékozás tartozik a körképhez. Az ijesztő tünetekkel a gyermekgyógyászok, vagy ritkábban szemészek küldik osztályunkra a beteget. Felvételnél az alsó és főleg a középső orrkagyló nagyfokú ödémája, belövelltsége látható a tipikus szemetűnet mellett. Mindenképpen kórházi felvételt igényel a beteg gyermek.

Labor eredményei közül a fokozott vvt süllyedést, a megemelkedett CPR-t, fehérvérsejtszám értéket és a balra tolt kvalitatív vérképet emelném ki. Az irodalom leír különböző stádiumot, melyek a sémás rajzon jól láthatók. A betegség lényege, hogy a gyulladás következtében a rostasejt szűk kivezetőnyílását nyálkahártya duzzanat elzárja. A genny nem tud kiürülni és ennek következtében mediális irányban, a vékony csontfalú orbita felé tör ki. Első stádium az ostitis azaz a cellulitis orbitae, a második a periostitis és a következő a subperiosteális tályog. Az első stádiumban még szemmozgászavar nem kíséri a folyamatot, de a második stádiumban már medialis irányban nem tud tekinteni. A harmadik stádiumban pedig a szemgolyó lateralis irányban fixált. Egyes szerzők még egy 4. stádiumot is leírnak. Ez a legsúlyosabb formája, a flegmonosus folyamat, ahol a látóideg kompressiója következtében a látás elvesztése is kialakulhat. A folyamatot fejfájás is kísérheti.



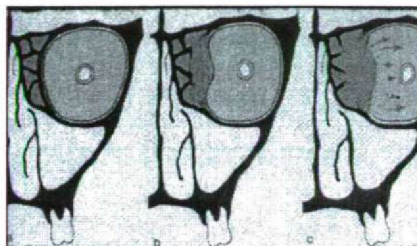
A szövődményes akut sinusitis előfordulása

Rostasejtgyulladás (a leggyakoribb), arcüreg, homloküreg, ikéből.

A szövődmenyes akut rostasejtgyulladás

Formái

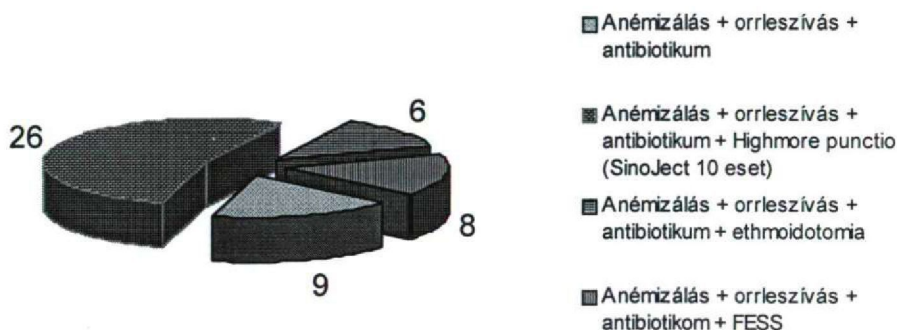
- a) *cellulitis orbitae*
 - b), *periostitis orbitae*
 - c) *abscessus orbitae subperiostealis.*
- Antibiotikus éra előtt: phlegmone orbitae.*



Az elmúlt 15 év alatt osztályunkra akut rostasejt gyulladásal 49 gyermek került felvételre. Valamennyien az első stádiumban voltak. Köszönhető ez a gyermekgyógyászoknak, hogy felismerik a betegséget, és a kiváló antibiotikumok is fontos szerepet játszanak. Akut rostasejtgyulladás szövődmennyel felvett gyermekek 1987. ápr. 1–2000. dec. 31. / $n = 49$.

A következő kördiagramon 49 akut rostasejtgyulladás szövődmenyével felvett gyermek kezelését mutatjuk be.

A szövődmenyes akut rostasejtgyulladás kezelése ($n = 49$)



Az esetek nagyrésztében 4 éves kortól orrmelléküreg felvételt is készítettünk, csak 2 esetben találtunk izolált rostasejtgyuladást. A többi esetben azonos oldali arcüreggyulladás is kísérte a folyamatot.

Néhány esetben elegendő volt célzottan a középső orrkagyló anaemizálása után a középső orrjáratból a váladékot leszívni és intravénásan széles spektrumú antibiotikumot adni.

A fenti kezelést arcüregöblítéssel egészítettük ki, ha a gyermek állapota súlyosabb volt (tartósan lázas állapot, nem ürült kellően a váladék a rostasejtekből). Ezek közül 10 esetben a később tárgyalandó SinoJect technikával történt az arcüregöblítés.

Ha a konzervatív kezelésre nem következett be a szemhéjduzzanat csökkenése néhány nap alatt, akkor a középső orrjáratból megnyitottuk a rostasejteket. Ez korábban „vakon” történt.

FESS műtétet végzünk az utóbbi 8 évben már szem ellenőrzése mellett orrendoscoppal.

Ezenkívül egy 14 éves nagylány jobb oldali akut homloküreggyulladást követő n. abducens paresis miatt került osztályunkra felvételre. Ebben az esetben külső homloküreg-, és rostasejtműtéttel segítettük elő a gyógyulását. Természetesen célzottan még i.v. antibiotikumot is adtunk. Műtét után három hónappal később abducens parézise megszűnt.

A krónikus sinusitist elősegítő tényezők gyermekkorban.

Környezeti tényezők

Központi fűtés (nyákszőnyeg kiszáradása). Nikotin (szülők dohányoznak). Zsúfolt gyermekközösségek. Környezeti szennyezés (levegő ólomtartalma). Szabadban tartózkodás hiánya, uszoda-sinusitisek

A szervezet általános állapota

Immunstatus, allergia (nutritív, perennialis, szénanátha), primer ciliaris dyskinesis, cystas fibrosis, gastro-oesophagealis reflux.

Fül-orr-gégészeti betegségek

Vegetatio adenoides, septum deviatio, orrpolyposis (CF), rhinitis allergica, rhinitis vasomotorica, orr idegentest (általában féloldali), choanalis atresia (féloldali).

Anatómiai sajátosság

Orrnyálkahártya lényegesen duzzadékonyabb, mint a felnőtteké. Sinusok mucociliaris clearance mechanizmusa sérülékenyebb. Orrmelléküregek szűk kivezető nyílásai.

Ha a felsorolt kezelés ellenére a gyermek állapota nem javult, vagy felmerült, hogy a visszatérő felső légúti megbetegedés hátterében krónikus sinusitis alakult ki, küldik a gyermekgyógyászok a fül-orr-gégészhez a gyermeket.

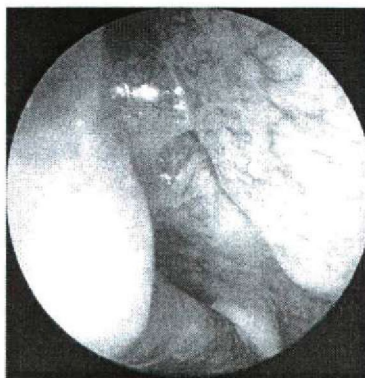
A krónikus sinusitis gyanújelei

Fejfájás	Recidiváló, elhúzódó köhögés, főleg fekvő helyzetben
Étvágytalanság	
Fáradékonyság	Ismétlődő orrvérzések
Gátolt orrlégzés	Anosmia
Postnasális váladékcsgörgés	Fülbetegségek (SOM, acut és chr. otitis media)
Gyakori megfázások, orrváladékozás	Ismétlődő tonsillitis

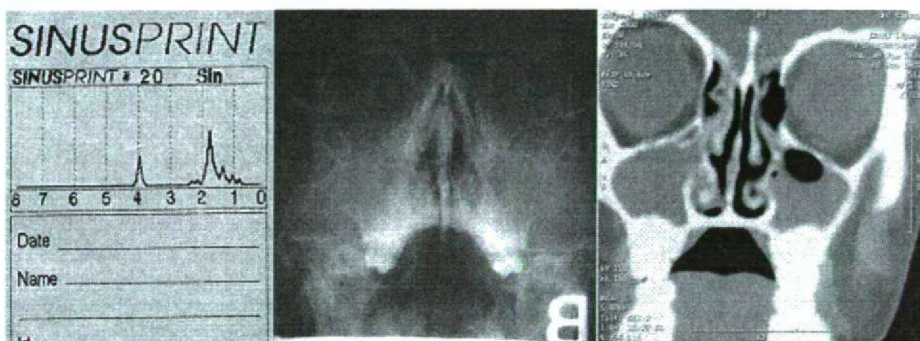
Krónikus sinusitis diagnosztizálása

Anamnézis felvétele, orr anémizálása, orrvizsgálat, (orrspekulum, orrendoszkóp) orrgarat megtekintés, otoszkópia + tympanometria.

Az orrnyálkahártya megfelelő anaemizálása után az anamnézis felvételét követően lehetőség nyílik több síkban az orr áttekintésére. Fontos a középső orrjárat szabaddá tétele, illetve az orrgarat megvizsgálása. A dobhártya vizsgálata után a mindig kéznél levő tympanométerrel a fülkürt működéséről pontos képet kapunk. A torok vizsgálatakor pedig esetlegesen még meglévő gennycsörgés észlelhetjük. Az orrváladékot steril körülmények között le lehet szívni és tenyésztést is kérhetünk. A vizsgálatot arcüreg ultrahangos vizsgálatával egészítjük ki, és ha a gyermek kooperál, akkor általában 4 éves kortól Waters-féle klasszikus orrmelléküregek rtg. felvételt kérünk.



Krónikus sinusitis diagnosztizálása



Sinus ultrahang, hagyományos Waters-féle rtg. felvétel, koronális síkban orrmelléküregi CT.

Ezek után döntünk az idült arcüreggyulladás kezeléséről

1. Konzervatív kezelés. 2. Highmore punctio 3. FESS, ill. külső feltárásból végzett orrmelléküreg műtétek.

Konzervatív kezelés mellett döntünk, ha

Nem szívták rendszeresen le az orrváladékot, nem kapott megfelelő dózisban, kellő ideig antibiotikumot. Szülő kérésére, ha nem kíséri a folyamatot szövödmény.

Highmore punctio mellett döntünk, ha

A beteg állapota a konzervatív kezelésre nem javult. Nagy adenoid, gátolt orrlégzés, gyakori felső és alsó légúti hurut, gennyes vagy nem gennyes középfülgyulladás eseteiben (Hp + egyéb műtét).

Highmore punctio történhet: a) hagyományos eszközzel, b) SinoJect technikával (5 év felett).

Hagyományos módon lumbál punctiós tűvel, illetve SinoJect speciális légrugós műszernek a tűjére húzott kanüljét az alsó orrjáraton át az arcüregbe löjük. A kanül a speciálisan kiképzett ékek segítségével az arcüregben marad. Ezt az orrbemenetben levágjuk. A bentmaradt kanül végéhez csatlakoztatunk egy külső kanült, melyen át az öblítéseket végezzük fiziológiás konyhasóval, illetve H_2O_2 dil. Végül az arcüregbe Fluimucilt instillálhatunk.

FESS műtét mellett döntünk, és az orrmelléküregekről CT felvételt kérünk, ha

a) a gyermek 3 évesnél idősebb, b) korábban már történt sorozatban arcüregöblítés, c) 5 öblítés után a váladék minősége és mennyisége nem változott, d) 10 öblítés után a váladék mennyisége csökkent, de gennyes maradt, e) mucoviscidosis, allergiás-gombás-sinusitis, antrochoanal polyp, mucocoele.

Általában 25–30 arcüregöblítés után végezzük el a FESS műtétet. Endonasalis behatolásból a középső orrjárat laterális falát alkotó processus uncinatus elvétele után megnyitjuk a rostasejteket. A gyulladt, ödémás nyálkahártyát és gennyet eltávolítjuk, és látótérbe hozzuk az arcüreg kivezető nyílását, szükség szerint megnagyobbítjuk.

SinoJect technika szövődményei (n = 1928)

- Vérzés: 17 esetben 24 órán belül a kanült eltávolítottuk
Kanül kiesett: 9 esetben öblítés során 2 esetben kicsúszott az arcüregből, de az orrban maradt (rtg. felv. + orrendoscopia)
Arcfélduzzanat: 5 esetben a kanül részben vagy teljesen nincs az arcüregbe belőve
Dacriocystitis 14 eset (4–5 napig)
Kudarca: 81 esetben CT orrmelléküregi felv + FESS

Az elmúlt 15 év alatt egy 14 éves fiúnál dentogén sinusitisből kialakult pansinusitis meningitist és agytályogot okozott. Külső feltárásból homloküreg-, rostasejt- és arcüreg kitakarítása után a beteg fogát is szanáltuk. Majd a később kialakult agytályogot az idegsebészen öblítették.

Mely betegség háttérében keresünk krónikus sinusitist?

sinobronchitis	nephritis
asthma bronchiale	anaphylaxias purpura
recidiváló pneumonia	erythema multiforme
bronchiectasia	fejfájás, migrén
rhinitis chronica	recidiváló conjunctivitis
allergiás nátha	laryngitis subglottica
polyposis nasi	pharyngolaryngitis
ekzéma	nodus chordae vocalis
rheumás láz	

Krónikus sinusitis szövődményei

Sero- és mucotympanon, otitis media acuta recidivans, otitis media chronica

Teendők:

Sino-otitis esetén a dobüregi váladék leszívása után ventilációs tubust kell beültetni. A melléküreggyulladását is kezelni kell. Adenotómiát kell végezni.

ÚJ GENETIKAI EREDMÉNYEK A GYERMEKGYÓGYÁSZATBAN

Phenotypus és genotypus

Dr. Méhes Károly

Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinika

A gén kifejezés jóval a DNS szerkezetének felfedezése előtt megfogalmazódott; mind a genetika, mind az orvostudomány közel száz éve használja ezt a szót, amelyen az öröklődő tulajdonságot hordozó egységet értik. Ez sokáig virtuális, elméleti egységet jelentett, de a molekuláris genetika kialakulásával ma már tudjuk, hogy az összes ép és kóros tulajdonságunkat meghatározó teljes genomon belül génnek számít az egy tulajdonságért felelős DNS-szakasz. Ennek megváltozása, „hibája” a mutáció, amely kóros biokémiai és élettani folyamatokat és végső soron sokszor kóros morfológiai változásokat is okoz. Valamilyen formában a legtöbb betegség, még a fertőzések „mélyén” is szerepe van géneknek, ezért ma sokan hirdetik azt, hogy a legpontosabb diagnózist a körkép vagy hajlam genetikai hátterének tisztázása adja. Ebben sok igazság van, de a százezernyi gén közül még a hasonló tünetekkel járó néhány tucatnyit sem lehet „vak-tában” elemezni. A beteg, vagy csecsemő és gyermek esetében a szülő ugyanis az őt aggasztó panasz vagy tünet miatt fordul orvoshoz, és további vizsgálatok tervezése, kivitele csak az anamnézis, a fizikális vizsgálat és a legegyszerűbb orvosi eljárások alapján történhet. Más szóval: a genotypus célzott vizsgálata, tisztázása csak a phenotypus alapján lehetséges.

Genotypusnak az adott tulajdonságokért felelős genetikai szerkezetet nevezzük.

Phenotypuson a megvalósult tulajdonságot, klinikai képet, az érzékszerveinkkel, műszerekkel és/vagy laboratóriumi módszerekkel kimutatható jelleget, állapotot értjük¹. Egyszerűen szólva, egy adott személy phenotypusa az általunk észlelt, kimutatott tulajdonságok összességét jelenti, beleértve az illető jellegzetes radiológiai, haematológiai, EEG és egyéb leleteit is.

Egy régi példát említve, a fejlődési rendellenességek Patau-szindróma néven ismertté vált halmozódásáról 1960 óta tudjuk, hogy kialakulását a 13-as chromosoma trisómiája okozza, a genotypust tehát a 13-as chromosomában lévő több ezer gén egyensúlyának zavara szabja meg. A phenotypusra jellemző az anophthalmia vagy mikrophthalmia, arrhinencephalia, nyúlajak-farkastorok, polydaktylia, vitium és még több más fejlődési hiba. A malformációk mellett azonban igen gyakori a neutrophil granulocyták túlzott lebenyzettsége multiplex magnyulványokkal és a fetalis haemoglobin persistálása. A körkép phenotypusához tehát olyan rendellenességek is tartoznak, amelyeket rutinszerűen nem nézünk, és amelyekre a szokásos vizsgálatok alapján nem is gondolhatunk.

Bár az „egy gén → egy enzim → egy tulajdonság” elve ma is igaz, az újabb felismerések alapján az ép és kóros sajátosságok kialakulása ennél bonyultabbnak bizonyult. Az tény, hogy valamely körkép fellépése egy adott, specifikus géntől

(pontosabban ennek mutációjából) indul el, de hogy a klinikai tünetek, panaszok mikor, milyen formában jelentkeznek, hogyan alakul a lefolyás, az nagy mértékben függ más gének és környezet hatásától is. (Az emberi génkészlet feltérképezése, a Human Genome Project teljessé tétele után a folytatás éppen ennek a tanulmányozása, amit funkcionális genomika néven is emlegetnek.)

Jó példa erre az egyik leginkább ismert és legsikeresebben kezelt genetikai betegség, a phenylketonuria (PKU). A recesszíven öröklődő anyagcserezavar lényege az, hogy a phenylalanin-hydroxylase (PAH) gén mutációja folytán nem képződik elegendő PAH enzim. Ennek hiányában a phenylalanin csak kis részben tud tyrosinná átalakulni, ezért a vérben phenylalanin halmozódik fel, amely egyes metabolitjaival együtt károsítja az agysejteket. A magas vérszint viszont nem jön létre, ha a külvilágból felvett táplálék kevés phenylalanint tartalmaz, vagy kevésbé lesz kifejezett, ha a más gének által irányított alternatív anyagcserefolyamatok a phenylalanin koncentrációját csökkentik. Az értelmi fogyatékoság és más tünetek kifejlődését tehát több tényező is befolyásolhatja, amit a terápiában ki lehet használni, elsősorban a phenylalanin-szegény diéta révén.

A fentiek alapján a PKU phenotypusában több szintet is szoktak említeni; így olvashatunk a betegség protein-, enzim-, anyagcsere- és kognitív phenotypusáról, aszerint, hogy a génhibának éppen melyik következményét elemzik².

Hasonló változásokat láthatunk más öröklődő betegségek megítélésében is, amelyek hagyományos monogénes-polygénes-chromosomális felosztása ma már csak kellő kiegészítésekkel alkalmazható. A phenotypus felől tekintve, az egyértelműen X-hez kötött recesszív öröklődésű glucose-6-phosphat-dehydrogenase hiány részben környezeti ártalomnak is tartható, hiszen a haemolysis csak akkor lép fel, ha az érintett szervezetbe sulfonamid, fáva-bab, vagy más provokáló anyag kerül. A Hartnup-betegség klinikai képe viszont környezeti (diétás) faktorok mellett modifikáló gének jelenlététől is függ.

A „génhiba” után a modifikátor gének és a környezet hatására fellépő variációk mellett az egyik legtöbbször kutatott kérdés ma a „tényleges genotypus”, azaz a génen belüli pontos mutáció és a phenotypus kapcsolata. Kiderült ugyanis, hogy a betegségek többségét okozó gének meglehetősen hosszú DNS-szakaszt jelentenek. Ha ez a szakasz bárhol megváltozik, az adott gén mutációja áll elő, de nem mindegy, hogy pontosan hol, melyik bázispár(ok) változásáról van szó. A közismert cystás fibrosis hátterében a 7-es chromosoma q31 szegmentjében lévő, 27 exont tartalmazó CFTR-gén áll. Ezek különböző kombinációkban előálló mutációi 700-féle változatban fordulhatnak elő. A magyar népességben a betegek kétharmadában az ún. $\Delta F508$ deletio okozza a bajt. Ez onnan kapta a nevét, hogy a 10. exon 3 bázispárjának deletioja miatt a fehérjetermék 508. aminosava, egy phenylalanin kiesik. A betegek egyharmadában azonban különféle más mutáns állélek mutathatók ki, és természetes, hogy felmerült a kérdés: a klinikai tünetek és a kórlefolyás mennyiben más a különféle mutációk következtében. Ha ilyen összefüggéseket ki lehetne mutatni, az segítené a kezelés és a prognózis meghatározásában, sőt a genetikai tanácsadásban is. A valóságban erre eddig csak néhány jó példát ismerünk. Egyes adatok arra utalnak, hogy a cystás fibrosisban bizonyos genotypusok főleg a légúti, mások inkább az emésztőszervi panaszokra hajlamosítanak, de ezek az összefüggések statisztikai jellegűek, az egyedi esetekben kevésbé hasznosíthatók. Más betegségekben ugyanakkor erősebb korrelációkat találtak. Így van ez például az alacsony termettel járó achondroplasia-hypochondroplasia csoportban. A „klasszikus” esetekben a két kórkép egymástól a phenotypus alapján jól elkülöníthető,

de ez a jelentős átdés miatt sok esetben nehéz feladat. Kiderült viszont, hogy mindkét kórképben döntő szerepet játszik a fibroblast növekedési faktor 3-as típusú receptorának hibája. Az ehhez vezető G380R mutáció az achondroplasiára, az N540K mutáció a hypochondroplasiája jellemző, és ez megnyilvánul a phenotypusban, például a kar-feszítávolság per testmagasság arányában is³.

A chromosoma-rendellenességek miatt kialakuló kórképek nagy részében még nem sikerült ilyen részletes genotypus-phenotypus összefüggéseket kimutatni.

Az alacsony termettel, jellegzetes arccal („körte-orr”, hosszú philtrum), ritkás hajjal járó tricho-rhino-phalangealis szindrómának (TRPS) három típusát különböztetik meg a társuló csontanomáliák szerint. Mindegyik változatban a 8-as chromosoma q24.12 szegmensjének deletioja valószínűsíthető, de pontosabban egyelőre nem lehet tudni. Márpedig a TRPS típusát hasznos volna már csecsemőkorban tisztázni, mert a Langer-Giedion szindrómának is nevezett TRPS2 a fokozatosan jelentkező és malignizálódásra hajlamos többszörös exostosisok miatt a többenél szorosabb felügyeletet, gondozást igényel. A differenciálásra jelenleg nincs más mód, mint a phenotypus gondos elemzése és az érintett gyermekek nyomonkövetése⁴, (de lehet persze, hogy a genotypus pontosabb megismerése révén a helyzet rövid időn belül megváltozik).

A hagyományos orvosi eljárásoknak, és ezen belül a fizikális vizsgálatnak tehát változatlanul fontos szerepe van a genetikai betegségek felismerésében és azonosításában. Különösen fontos az életminőséget nem befolyásoló, de a megzavart differenciálódást jelző kis jelek figyelembe vétele. Ezek összképe adja a dysmorphismás küllemet, amelyet sokszor nehéz definiálni, de néha már első megtekintésre észrevesszük a „furcsa” arcot, a testrészek nem feltűnően torzító, de szokatlan arányait, az ujjak, körmök különös alakját. A legtöbb szindrómát a kis és nagy rendellenességek kombinációi jellemzik, ezért az újszülött első „státuszolásakor” leírt minden adat fontos lehet a későbbiekben, még akkor is, ha nem tudjuk, hogy miről lehet szó, csupán rögzítjük a számunkra szokatlan képet.

Így többek között javasolt a fülek helyzetének, alakjának, a szemrések irányának, akár csak benyomás alapján megítélt hosszának, az ujjak, körmök nagyságának, alakjának, a bőrön látható pigment-foltok, érhálózatok, behúzódnások („gödröcskék”) és egyáltalán minden „furcsaság” precíz leírása^{5,6}. Még az erősen szubjektív impressziók, mint „öreges arc”, „karomszerű ujjak” stb. rögzítése is hasznos lehet a későbbi kivizsgálásokban.

Összefoglalva, a genotypus megismerése, a funkcionális genomika haladása roppant ígéretes a diagnózis, egyéni és családi prognózis és az személyre szabott, optimális kezelés meghatározásában. Ugyanakkor genetikai vizsgálatot csak úgy, „általában” végezni nem lehet, csakis a klinikum alapján szükségesnek látszó célzott vizsgálatnak van értelme. A hagyományos orvoslás módszerei és a legújabb molekuláris genetikai eljárások tehát nem zárják ki egymást, ellenkezőleg, csak egymást kiegészítve lehetnek igazán hatékonyak. Ezért az orvostudományban, továbbképzésben és mindennapi gyakorlatunkban egyszerre kell törekednünk a phenotypus és genotypus elemzésének minél alaposabb elsjajátítására és folyamatos tanulmányozására.

Hivatkozások

1. Oláh É: A klinikai genetika alapjai. Medicina, Budapest, 1999.
2. Scriver CR, Waters PJ: Monogenic traits are not simple. Lessons from phenylketonuria. *Trends in Genetics* 1999; 15:267-272.
3. Matsui Y, Yasui N, Kimura T és mtsai: Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998; 80-B:1052-1056.
4. Lüdecke H-J, Schaper J, Meinecke P és mtsai: Genotypic and Phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet* 2001; 68:81-91.
5. Méhes K.: Informative morphogenetic variants in the newborn infant. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
6. Aase JM: Diagnostic dysmorphology. Plenum, New York-London, 1990.

Az értelmi fogyatékoság genetikai háttere

Dr. Oláh Éva

Debreceni Tudományegyetem Gyermekklinika

Az értelmi fogyatékoság, amely a népesség 2–3%-át érinti, orvosi, emberi és társadalmi szempontból egyaránt egyike a legfontosabb kérdéseknek. A költséges diagnosztika és kezelés, az egész életen át folytatandó gondozás-fejlesztés és rehabilitáció komoly anyagi terhet ró az egészség- és oktatásügyre, az érintett családokra és az egész társadalomra. Nem kisebb az a lelki teher, amit másságuk elfogadása és elfogadtatása, a családba, a társadalomba való beilleszkedésük segítése, foglalkoztatásuk, emberhez méltó életvitelük biztosítása érdekében tett erőfeszítéseink miatt valamennyien viselünk. Ezért minden lehetőséget meg kell ragadnunk az értelmi fogyatékosághoz vezető okok megismerése, a fogyatékoság kialakulásának megelőzése, az érintettek állapotának javítása, beszűkült funkcióik javítása érdekében.

Definíció

Az értelmi fogyatékoság egy olyan kóros funkcionális állapot, ami *a) gyermekkorban kezdődik* (de nagy valószínűséggel a felnőttkorra is kihat), *b) amit a mérhető intelligencia csökkent volta (IQ: 70 alatt) és c) az adaptív funkciók beszűkülése* jellemez. Rendszerint nem globális, minden funkciót érintő fogyatékoságról van szó. Egyes funkciók lehetnek megtartottak, míg mások erősen beszűkültek. Az értelmi fogyatékoság az egyén képességei és a környezet elvárásai közötti viszonyt, a megbomlott egyensúlyt tükrözi. Így csak *abban a környezetben értelmezhető*, amelyben az illető él, dolgozik, tanul, játszik. Ezért figyelembe kell venni a kulturális és nyelvi különbségeket, az életkort, az iskoláztatást stb. Eszerint akkor beszélünk értelmi fogyatékoságról, ha az intellektuális és magatartásbeli fogyatékoságok meggátolják az embert abban, hogy megfeleljen a közösségi élet mindennapos kihívásainak. Az értelmi fogyatékoság tehát *a környezethez viszonyított relatív tulajdonság*, amely megfelelő beavatkozással befolyásolható, javítható.

Mivel gyakran nehéz meghúzni a határt a normális szellemi szint és a fogyatékoság között, a mentális állapot értékelése, az elmaradás meghatározása és a tanulási nehézséggel küzdő gyermekek és családjuk ellátása nagy figyelmet és tapintatot igényel.

Diagnózis

A diagnózis felállítása az alábbi kritériumok alapján történik: *a) Az intellektuális teljesítmény jóval az átlag alatt (IQ: 70–75 vagy ez alatti), b) Jelentős elmaradás* figyelhető meg két vagy több adaptív képességben, *c) 18 éves kor előtt manifesztálódik* (a felnőttkorban fellépő dementia, Alzheimer kór stb. nem tartozik ebbe a kategóriába).

Az egyén alkalmazkodási képességét tíz specifikus viselkedésbeli összetevő határozza meg. Ezek:

Kommunikáció

Szimbolikus: beszéd, írás, rajz, nem szimbolikus: arckifejezés, gesztikulálás; köszönés, tiltakozás, stb.

Önellátás

Öltözködés, evés, tisztálkodás, szobatisztaság, stb.

Háztartás ellátása

Otthoni napi feladatok ellátása: főzés, mosás, takarítás, bevásárlás, ezzel összefüggésben a szomszédokkal való kapcsolat, tájékozottság, stb.

Szociális képességek

Megfelelő: barátság, kedvesség, mosoly, szeretet kimutatása, együttműködés másokkal, becsületesség, megbízhatóság, stb. Nem megfelelő: irigység, veszekedés, versengés, követelőzés, stb.

Közösség/társadalom nyújtotta lehetőségek kihasználása

Közös kirándulás, bevásárlás, a szolgáltatások igénybevétele, közlekedési eszközök használata, könyvtárak, parkok, színház, strand, baráti összejövetelek; megfelelő viselkedés a közösségben stb.

Önmegvalósítás

Döntésre, választásra képes; kezdeményez bizonyos tevékenységeket, elvégez, befejez feladatokat, segítséget kér, ha arra rászorul, megoldja a családi problémákat stb.

Egészség, biztonság

Betegség felismerés, kezeltetés, diéta, megelőzés, elsősegélynyújtás, törvényesség betartása, védelem a bűntények ellen stb.

Tanulási képesség

Kognitív képesség, memória, írás, olvasás, a környezetre, az egészségre, a szexualitásra vonatkozó alapvető ismeretek, földrajzi ismeretek – mindazon ismeretek birtoklása, amelyek az önálló élethez szükségesek.

Szabadidő eltöltés

Olvasás, zene, tv stb.

Munkavégzés

Rendszeresség, eredményesség, hibák korrigálása stb.

Az értelmi fogyatékosok osztályozása, azaz típusának meghatározása az intelligencia szint, valamint az említett specifikus viselkedési összetevők jellemzői alapján történik. Ezek ismeretében határozható meg a fejlesztésre vonatkozó igény, s tervezhetők meg a legfontosabb feladatok.

Etiológia

Az értelmi fogyatékosok típusa, az egyes funkciók károsodásának mértéke és formája döntően a fogyatékosághoz vezető októl, az etiológiától függ. Az etiológia tisztázása több további szempontból is jelentős:

Az etiológia jelenthet kezelhető problémát: ismerete lehetővé teheti a hatásos terápiát esetleg az értelmi fogyatékosok megelőzését, vagy csökkentését (pl. hydrocephalus megoldása shunt műtétrel, epilepsia megfelelő kezelése, stb.).

Az etiológia szerinti osztályozásból nyert epidemiológiai adatok szükségesek a megelőzési programok megtervezéséhez és az eredmények értékeléséhez.

Olyan egészségkárosodást tárhat fel, ami az egyén intellektuális teljesítményét is befolyásolja (pl. süketiséghez vezető intrauterin. infekció).

Az értelmi fogyatékoság tanulmányozásához, klinikai, tudományos, vagy adminisztratív összehasonlításához etiológiailag homogén csoportok kialakítása szükséges.

A korábbi etiológiai felfogással szemben, amely az okoknak két csoportját, *biológiai* és *psychoszociális* okokat különböztetett meg, ma az értelmi fogyatékoságot *multi-faktoriális meghatározottságúnak* tekintjük. Eszerint az értelmi fogyatékoság hátterében *többszörös kockázati tényezők együttes hatása* áll, s e tényezők egymással kölcsönhatásban a *fejlődési folyamat különböző periódusaiban* hathatnak.

Az értelmi fogyatékosághoz vezető biológiai okok

Az etiológiai tisztázását genetikai, biokémiai vizsgálatok, képalkotó eljárások az esetek jelentős részében lehetővé teszik. A diagnosztikus eszközök széles tárháza ellenére azonban ma sem vagyunk képesek arra, hogy az értelmi fogyatékosághoz vezető okot minden esetben tisztázni tudjuk. Egy több epidemiológiai vizsgálatra hivatkozó tanulmány szerint a súlyos mentális retardációk 30%-ában, az enyhe esetek 50%-ában nem sikerül etiológiai diagnózishoz jutni. Újabb adatok arra utalnak, hogy a tisztázatlan eredetű esetek egy részében az interneuronális kapcsolat zavara, az ún. *hypoconnectio* áll a háttérben. Ennek tisztázása csak az agy fejlődését befolyásoló genetikai és környezeti tényezők szerepének jobb megismerésével lehetséges. E tényezők egy része csak az intrauterin életben hat, míg mások (malnutrició, toxinok, alkohol, ólom) az agy fejlődését a postnatális életben is kedvezőtlenül befolyásolják. Pontosabb ismeretek hiányában az értelmi fogyatékoság egy részét az „ismeretlen etiológia” csoportba soroljuk.

Az ismert etiológiájú értelmi fogyatékoságok a kiváltó ok(ok) szerint két csoportba oszthatók: *a)* öröklött, vagy szerzett *genetikai károsodással* összefüggő és *b)* az egyedi élet során ható ártalmak által okozott *nem genetikailag determinált* értelmi fogyatékoságok.

Szerzett értelmi fogyatékoság.

Az egyedi élet bármely periódusában ható ártalom a központi idegrendszert károsítva értelmi fogyatékosághoz vezethet: *a) prae-natális ártalom okozta állapot:* iu. infekció (pl. *rubeola*), anyai alkoholfogyasztás (alkoholos fetopathia), drogfogyasztás, elégtelen táplálkozás, anyai anyagserebetegség (pl. *phenylketonuria*); *b) perinatólis ártalomra visszavezethető értelmi fogyatékoság:* szülési sérülés, agyvérzés, hypoxiás károsodás stb. *c) postnatális károsodás:* infekció (meningitis, encephalitis), koponya trauma, hypoxia, stb.

Genetikailag meghatározott (örökletes) értelmi fogyatékoság

Ebben az esetben az értelmi fogyatékoság a genetikai állomány öröklött vagy szerzett károsodására vezethető vissza.

Az intelligencia genetikai meghatározottsága egészséges emberben

Az intelligencia egészséges egyedben polygénés öröklődésű, azaz sok minor génpár által meghatározott tulajdonság. Az egyedek az intelligencia szintet kifejező intelligencia quotients (IQ) szerint a Gauss görbét követő normális megoszlást mutatják. Az 50–70 közötti IQ értékkel jellemezhető enyhe mentális retardatio gyakorlatilag az intelligencia normális megoszlásának alsó szélső értékét (IQ = 70) képviseli. Ilyenkor az utódok IQ-ja rendszerint a szülők átlagértékei körül helyezkedik el. Egy enyhén retardált gyermek egyik vagy mindkét szülője gyakran maga is retardált, és sokszor a testvérek is azok. *Ezért enyhe értelmi fogyatékoság esetében specifikus okot rendszerint nem találunk.*

Más a helyzet a súlyosan fogyatékos, 50 alatti IQ-val bíró gyermekek esetében, ahol rendszerint specifikus okokat kell feltételeznünk és keresnünk. Ezekben az esetekben a mentális fejlődésben szerepet játszó major génpárok károsodása feltételezhető.

Értelmi fogyatékosághoz vezető genetikai mechanizmusok:

A genetikai károsodás típusa és mértéke, valamint érintett genetikai lokusz funkciója szerint az értelmi fogyatékoságnak az alábbi etiológiai alcsoportjai különböztethetők meg (1. táblázat).

1. táblázat: Értelmi fogyatékosághoz vezető genetikai (örökletes) okok

- A. Kromoszóma rendellenességek
 - 1. Számbeli eltérések
 - 2. Szerkezeti eltérések
- B. Egy génpár által meghatározott (monogén, mendeli) szindrómák
 - 1. Autosom domináns
 - 2. Autosom recesszív
 - 3. X-kromoszómához kötött domináns
 - 4. X-kromoszómához kötött recesszív kórképek
- C. Átmenet a kromoszóma rendellenességek és a monogén ártalmak között: mendeli szindrómákhoz vezető kromoszómális mechanizmusok:
 - 1. Microdeleció vagy „Contiguous gene deletion” szindrómák (szomszédos, vagy érintkező gén deletio)
 - 2. Transzlokáció okozta gén-sérülés (a töréspont áthalad a génen, meggátolva a géntermék keletkezését).
 - 3. Uniparentális disómia és „Genomikus imprinting”
- D. Triplet expánzió alapuló neurodegeneratív betegségek
- E. Mitochondriális öröklődésű kórképek

Kromoszóma rendellenességek

A kromoszómák számbeli és szerkezeti eltérései, – a nemi kromoszómák rendellenességei kivételével – függetlenül az érintett kromoszómától, vagy kromoszóma régiótól csaknem minden esetben értelmi fogyatékosággal járnak. Ennek oka: az értelmi képességet meghatározó *minor gének* a teljes genomban szétszórtan helyezkednek el, ezért bármely kromoszóma bármely szegmentje sérül, e gének érintve vannak. Ugyanakkor a kromoszómák érintett régiójától függően károsodnak bizonyos major gének, amelyek meghatározzák a mentális retardációhoz társuló specifikus kísérő tüneteket, s ezáltal lehetővé teszik az egyes szindrómák elkülönítését.

Az értelmi fogyatékoság a kromoszóma rendellenességek közös jellemzője, de a fogyatékoság típusa („mintája”) és súlyossága változó.

Számbeli eltérések

A három leggyakoribb számbeli eltérés közül a Down kór bír gyakorlati jelentőséggel. A 13-trisómára visszavehető Patau syndroma és a 18-as trisómia okozta Edwards szindróma az élettel összeegyeztethetetlen, a gyermekek rendszerint az első életév végére meghalnak.

Down kór

A 21-trisómiával járó Down szindróma a mentális retardációk 3–5%-áért felelős. Születéskori prevalenciája 1,17‰. A kórkép és a 21-es kromoszóma trisómája a felelős, amely ún. szabad és transzlokációs formában egyaránt előfordul. A felelős gének a 21q21 régióban helyezkednek el.

A fenőttkorban meghalt Down-kóros betegek agyszövetének neuropathológiai képére az Alzheimer kórban látottakhoz hasonló neurodegeneratio, és amyloid plakkok megjelenése jellemző. A plakkok legfőbb komponense: béta-A-4 peptid, amely az amyloid prekursor protein kóros hasadása során keletkezik. (normálisan az A4 peptid keletkezése gátolt). A hasítási pont megváltozásának oka a 21-es kromozómán lokalizálódó APP génen belüli mutáció, vagy a gén fokozott expressziója, ami növeli az APP fehérje termelődését. A neurodegeneratív elváltozásokért egy további génnek, az alfa2-mikroglobulin-nek is szerepet tulajdonítanak. Az agy funkcionális eltéréseinek megközelítésére a PET vizsgálat nyújt új lehetőséget.

Szerkezeti eltérések

Deléciók

Bármely kromoszóma, bármilyen lokalizációjú és méretű szegmentjének elvesztése változatos, csaknem mindig mentális retardációval járó klinikai képpel jellemezhető. Pl. Cri du chat szindróma (5p deléció), anti-Edwards szindróma (18q deléció) stb. A diagnózis a látott dysmorfhiás tünetek és a mentális retardatio alapján állítható fel.

Transzlokációk

A kiegyensúlyozatlan transzlokáció mindig, a kiegyensúlyozott gyakran jár mentális retardációval. A kiegyensúlyozott transzlokációt hordozó szülőhöz rendszerint a kiegyensúlyozatlan utód vizsgálata során jutunk el. A kiegyensúlyozott hordozásra az *ismétlődő vetélések és halvaszületések* hívhatják fel a figyelmet.

Egy génpár által meghatározott (monogén) ártalmak

A betegségért felelős gén autosomális, vagy nemi kromozómán való elhelyezkedése, domináns, vagy recesszív hatásmódja szerint az ide tartozó szindrómák autosom domináns (AD) és recesszív (AR), valamint X-kromozómához kötötten öröklődő domináns (XD) vagy recesszív (XR) kórképek lehetnek. Közöttük számos syndroma jár értelmi fogyatékossgal. Jellemzőikre – óriási számuk miatt – e helyen nincs lehetőség, csupán néhány példát említek (2. táblázat).

Az AD öröklődésű monogén ártalmak legtöbbször a mentális retardáció az alábbi alapvető pathomechanizmusokra vezethető vissza: 1. Gén expressziót szabályozó trans-acting faktorok mutációja. 2. Transkripciós faktorok mutációja (Rubinstein-Taybi, pituitær törpesség stb). 3. Egyéb szabályozó fehérjéket kódoló gének mutációi.

Az AR öröklődésű kórképek többsége olyan *enzimdefektus*, amely a blokk előtti anyag felhalmozódása, vagy a végtermék hiánya miatt már az élet első napjaiban gastro-intesztinális tünetekhez: hányáshoz, icterushoz, hypoglykaemiához, görcsök fellépéséhez vezet (phenylketonuria, galactosaemia, congenitális adrenális hyperplasia stb.). A gyakori anyagcserebetegségek (így pl. a fent említettek) kötelező szűrése a betegség korai diagnosztizálását, s már a klinikai tünetek fellépését megelőzően a diéta bevezetését teszi lehetővé. Nehezebb a segítségnyújtás az ún. *lysosomális betegségek* (tárolási betegségek) esetében (glykogenosis, mucopolysaccharidosisok, lipidosisok, Tay-Sachs kór stb.), ahol a különböző szervek macrophagjaiban felhalmozódó kóros szubsztát egyre súlyosbodó klinikai tünetekhez: progresszív mentális retardációhoz, gyakran agresszív magatartáshoz, növekedéskésési elmaradáshoz, hepatosplenomegaliához, izomtónuseltérésekhez (hypotonia, vagy spasticitás) és ismétlődő felső-, és alsólégúti infekciókhoz vezet.

2. táblázat: Egy génpár által meghatározott (monogénes) szindrómák mentális retardációval

Név	Mentális retardációt kísérő tünetek
AD Sclerosis tuberosa	Hypopigmentált bőrléziók, periventriculáris meszes gócok, myoclonusos epilepsia, infantilis spasmus. Később: adenoma sebaceum, fibroma, vese: hamartoma. Szív: rhabdomyoma, stb.
Russel-Silver sy.	Kis születési súly, alacsonynövés, kis háromszögletű arc, előreugró homlok, rövid, görbe kisujj.
AR hypothyreosis	jól ismert klinikai kép
Phenylketonuria ornithin- transcarbamilase hiány Colinerger, serotoninerg és glutamaterg neurotransmitter rendszer zavara	Ismert klinikai kép Idegsejt vesztés, agyi energia deficit, glutamát excitotoxicitás, hyperammonaemia hypotonia, görcsök, Alzheimer II. típusú astrocy astocytosis Th: Na-benzoát, Na-phenylacetát, acetyl- L-carnitine, és glutamat rec. Antagonista, májtranszplantáció
XR Nance -Horan szindróma	Cong. cataracta, microcornea, jellemző fogászati eltérések és arc- dysmorphia.
Bilaterális periventriculáris noduláris heterotopia (Xq28)	(neuron migratio és proliferatio zavara); az oldalkamrák fala mentén sziürke állomány; cerebelláris hypoplasia, epilepsia, syndactylia; focális vagy regionális corticális hypoplasia, hypospadiasis
CRASH szindróma	X-hez kötött hydrocephalus, L1 gén mutáció, MASA sy., spastikus paraplegia I típus, corpus callosum agenesia, hüvelykujj addukciója
<i>Ismeretlen öröklődésmenetű monogénes szindrómák:</i>	
Cerebello-trigemino-dermal „dysplasia”	neurocutan sy.: craniosynostosis, ataxia, trigeminus anaesthesia, alopecia, cerebelláris anomália, arcközés hypoplasia, comea opacitás, alacsonyan ülő fülek, alacsonynövés
CHIME neuroectodermalis	coloboma, cong. szívbetegség, dysplasia sy. ichthyosiform dermatosis, fül eltérések, görcsök, bőrfertőzések, infantilis macrosomia, vezetékes hallásvesztés, kettőzött vízeletelvezető rendszer
Neurocutan szindróma haj eltérésekkel	hypo-, hypertrichosis, hajszál dysplasia: haj törékenységi, fertilitási problémák

Az XD kórképek között a Rett szindróma érdemel említést. Kezdeti normális fejlődést követően fellépő progresszív mentális károsodással járó kórkép, amely csak lányokban figyelhető meg (fiúkban intrauterin letális?). Az állapotot szerzett microcephalia, inadekvát mimika és emocionális reakciók, jellegzetes sztereotíp kézmozgások, majd kézharapdálásban megnyilvánuló autoagresszió, egyre kifejezettebb, merev testtartáshoz vezető izomspasticitás és epilepsziás roszszullétek jellemzik.

Átmenet a kromoszóma rendellenességek és a monogénis ártalmak között: mendeli szindrómákhoz vezető kromoszómális mechanizmusok

Microdeletios syndromák

Kis (3Mb-nál kisebb) régiók deleciója, vagy duplikációja számos, egymástól független, de egymáshoz fizikailag közel elhelyezkedő gén normális dózisének megváltozását (csökkenését, vagy növekedését) eredményezi, ún. „szomszédos”, vagy „érintkező” gén szindrómákhoz vezetve. E szindrómák a multiplex rendellenességekre jellemző módon látszólag egymástól független tünetek együtteséből állnak (3. táblázat). Létrejöhetnek: truncatio, intersticiális deleció, transzlokáció révén.

3. táblázat: Néhány microdeleciós szindróma

Williams sy.	Multiplex anomáliák: szemkörtüli duzzanat, vastag ajkak, cong, szívbetegség, rekedt hang, mentális retardáció	7q del (elastin gén)
Di George/Velo cardiofacial sy.	mellékpajzsmirigy fejlődési zavara, thymus aplasia, T-sejt hiány, nagyér fejlődési rendell.	22q11.2
Miller-Dieker sy.	nyak környéki rendellenességek Lissencephalia, arcdysmorphia, omphalocele	17p13.3
Langer-Giedon sy. EXT2 gén:	Biparietális foramina, arcdysmorphia, Multiplex exostosisok, mentális retardáció	8q24.1 11p11.2-p12
Alfa thalassaemia/mentális retardáció		16p13.3
BPSE sy	(blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus)	3q22-23
MAOA-MAOB-NDP gének károsodása	alacsony növés, görcsök congenit. vakság, kóros aminok és amin-metabolitok,	Xp11.3-11.4
Hereditær sphaerocytosis mentális retardációval	ankyrin, spektrin és p4.2 hiánya	11.23p21.1
CMPS/SRA1	campomeliás szindróma/ nemi diff. zavara	17q24.3-q25.1
Hereditær elliptocytosis + distalis renális tubuláris acidosis		
Oculo-dento-digital sy.	Syndactylia, arcdysmorphia, Hypoplastikus orrszárnnyak fogzománc hypoplasia (átfedés a Hallermann- Streiff sy-val)	

Uniparentális disómia (UPD), genomikus imprinting

UPD esetén az utód egy adott kromoszóma (vagy kromoszómarész) mindkét kópiáját az egyik szülőtől kapja, míg a másik szülő ugyanazon kromoszómájából egyet sem örököl. A disómia lehet: isodisómia, amikor az utód ugyanazon szülő ugyanazon kromoszómájának két kópiáját örököli, vagy heterodisómia, amikor adott szülő két homológ kromoszómájának mindkét példányát kapja. Isodisómia esetében az egyed az adott kromoszóma minden génjére nézve homozigóta lesz. Ha ez a kromoszóma recesszív betegségért felelős kóros gént hordoz, az egyed beteg lesz akkor is, ha az egyik szülő nem heterozigóta.

Genomikus imprinting

A DNS olyan reverzibilis megváltoztatása, ami az anyai vagy apai ágon örökölt homológ kromoszómák, vagy gének eltérő expresszióját okozza. Ilyenkor az aktív szülői allél elvesztése, vagy mutációja genetikailag monosomiát, funkcionálisan nullisomiát, azaz a gén funkció teljes kiesését eredményezi. A génexpressziót módosító epigenetikai mechanizmus a DNS metiláció, ami a genomikus imprinting jelenségéért valószínűleg felelőssé tehető.

Az UPD-ra és genomikus imprintingre példa a Prader-Willi szindróma. *Pl. Prader-Willi szindrómára* alacsony növés, pici kezek és lábak, jellemző típusú elhízás, hypogonadizmus, mentális retardáció a jellemző. A felelős gén az SNRPN gén, amely a 15q11-12 régióba lokalizálódik és amely egy kis mag RNS-t kódol. A gén imprinting mintájára jellemző, hogy az apai allél aktív, az anyai inaktív. A betegség a génfunkció teljes elvesztésének a következménye, amely bekövetkezhet az apai gén delecíója, vagy az anyai UPD általi megduplázódása révén.

Triplet expanzióval járó kórképek. Anticipáció.

A csoport fő képviselője a fragilis-X szindróma, amely a mentális retardációk leggyakoribb örökletes formája. Az első olyan betegség, amelynek hátterében az ún. „dinamikus mutáció”, az ún. *triplet expanzió* mechanizmusát felismerték.

Prevalencia

1:1000–4000 férfi, 1:2000–6000 nő, női carrierek: 1:259

A fragilis X betegség döntően fiúkban manifesztálódó kórkép, amely értelmi fogyatékkal és jellemző klinikai tünetekkel jár. Ezek: a motoros fejlődés késése, a beszéd késése, hyperaktivitás, autizmus, neurológiai tünetek, nagy koponya, hosszú arc, nagy fülek, elődomborodó homlok, hyperextendálható ízületek, macroorchidizmus. A betegség az X kromoszóma q27.3 régiójába lokalizálódó FMR-1 (fragilis mental retardation-1) gén funkciókiesésének következménye. A gén inaktiválódását a gén 5' végén található instabil CGG (citozin-guanin-guanin bázis triplet) szekvencia nagyszámú ismétlődése (a normális 29–50 tripletszámmal szemben a betegekben 600–2000) és a gén metilációja okozza.

Egészséges egyénre 29–50 tripletszám (stabil) a jellemző, amely mind mitotikusan, mind meiotikusan stabil. Alap (founder) mutációt 52–200 (instabil) tripletszám jellemzi. Mentális retardációval még nem jár.

Teljes (full) mutáció: 600–2000 tripletszámmal jellemezhető. Mentális retardáció kíséri csaknem minden férfiban, és a nők egyharmadában.

200 fölötti tripletszám mellett a gén és a promotor régiója metilálódik, ami azt eredményezi, hogy az nem fejeződik ki: a gén funkciója kiesik, géntermék nem keletkezik. A fra-X klinikai képet az FMR1 gén fehérjéjének (FMRP) hiánya okozza.

Pathomechanizmus

Az FMR által kódolt fehérje a szövetek széles skálájában termelődik; acytoplasmában a 60S ribosomális egységhez kapcsolódik.

RNS-kötő tulajdonsága révén szerepet játszik a cytoplasma és a mag közötti intracelluláris transzportban. Az ehhez a transzporthoz szükséges speciális szignálok, mint a mag-lokalizációs és mag-export szignálok, az FMR fehérjéhez kötöttek.

A fehérje más szekvencia-specifikus domainjei révén más fehérjéket is köt. Ezek a domainek olyan spirál szerkezeteket képeznek, amelyek szerepet játszanak a fehérjék interakciójában.

Azt is feltételezik, hogy ez a fehérje szerepet játszik az RNA és fehérjék fordított, a magból a cytoplasmába történő transzportjában is. → A fenti funkciók zavara gátolja az agyi neuronok érését.

Mentális retardációval járó triplet expanzión alapuló további betegségek

Fragilis-X betegség (FRAXA): CGG triplet expanzió, Xq27.3

FRAXE mentális retardáció: CGG triplet expanzió, Xq28

FRA-F: CGG triplet expanzió,

Huntington chorea, CAG triplet expanzió, 4p16.3

Mitochondriális öröklődésű mentális retardációval járó kórképek

A mitochondriumokban lévő cirkuláris szerkezetű mitochondriális DNS (mDNS) 34 gént tartalmaz, amelyek az oxidatív foszforiláció, az ATP termelő anyagcsereútvonalak enzimeinek meghatározásáért felelősek.

A mitochondriális kórképekre jellemző extrém változó expresszivitás oka a heteroplasmia: mivel minden sejtben sok mitochondrium van, ezekben a mDNS-nek sok kópiája, és mivel nagy a mDNS mutációs rátája, majd a mutáns és normális mDNS-k változó számban adódnak tovább a mitózisok során, azaz a sejtekben normális és kóros mDNS-ek egyaránt és változó számban találhatók, a sejtek és szövetek jelentős különbségeket mutatnak.

Mivel csak a petesejt tartalmaz mitochondriumokat, anyai, vagy cytoplasmátikus öröklődésről beszélünk. Amíg a beteg nő minden gyermeke megkapja a mutáns gént, a beteg férfi utódai egészségesek.

A betegség elsősorban a nagy energiaszükségletű szerveket érinti: a központi idegrendszert, a szívizmot és a harántcsíktal izmokat (4. táblázat).

Összefoglalóan a genetikai etiológia jelentőségét a következőkben fogalmazhatjuk meg:

1. Meghatározza a mentális retardáció típusát és a kísérő (gyakran kezelhető) klinikai tüneteket és betegségeket, amelyek a mentális állapotot is befolyásolhatják.

2. Lehetőséget ad a kezelésre, az adekvát foglalkozásra és a primer, szekunder vagy tercier megelőzésre

3. Segíti a pathogenesis megismerését, a kutatást

4. A genetikai problémát nem szabad abszolutizálni; ez egy lehetőség felső határát jelenti, amit igyekezni kell elérni.

5. A genetikai etiológia kiderítése tehát nem áll ellentétben a multifaktoriális koncepcióval, hanem segíti annak érvényesítését.

A mentális retardáció genetikai hátterének kiderítése nem könnyű feladat: az új mechanizmusok kimutatásához új technikák: molekuláris genetikai módszerek, új képalkotó

eljárások stb. szükségesek. A tisztázatlan eseteket újra és újra elő kell venni, s próbálni újra vizsgálatokat végezni az etiológia kiderítésére.

Bármennyire is sikerül azonban a genetikai károsodás kimutatása, annak pontos szerepe, az érintett génnek és azok funkciója rendszerint nem ismert. Ezért azonos lokalizációjú, méretű, kromoszóma és génkárosodás esetén sem lehet megjósolni az elváltozás klinikai következményeit. A mentális retardáció bevezetőben említett modern multifaktoriális koncepcióját szem előtt tartva, a beteg állapotát nem tekinthetjük soha véglegesnek. Minden genetikai károsodás jelent egy bizonyos lehetőséget, aminek van egy felső határa, s amit a megfelelő fejlesztéssel, foglalkozással el kell érünk, azaz az adottságot maximálisan ki kell használni.

4. táblázat: mDNS által meghatározott betegségek

Betegség	Tünetek	Mutáció
Leber féle hereditær optic neuropathia	akut látásvesztés egyéb neurológiai tünetek	pontmutáció az I komplex ND4 génjének 11778 pozíciójában
MERRF	Myoclonusos epilepsia egyéb neurológiai tünetek dementia, görcs, ataxia, a harántcsíkozott izomban „ragged red” fiberek	pontmutáció a tRNA Lys génjében
Kearns-Sayre Sy.	Progresszív externalis ophthalmoplegia retinopathia, AV blokk izomgyengeség, sükettség alacsony termet corticospin./cerebell. károsodás	nagy tandem duplikációk nagy deléción
MELAS	mitochondriális encephalopathia laktate acidosis stroke-szerű epizódok	pontmutáció a tRNA Leu génjében

Ritka genetikai kórképek

Dr. László Aranka

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus szindróma

Tünetek:

Craniofacialis dysmorphism, blepharophimosis, szűk szemrés, telecantus, epicanthus, inversus, ptosis, primer amenorrhoea, atrophiás ovárium és uterus.

Öröklődés:

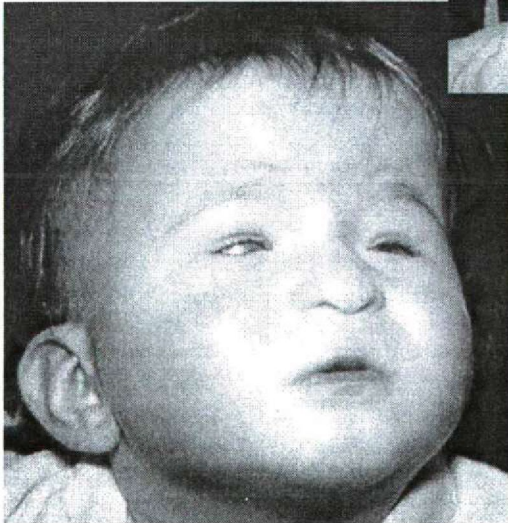
Autosomalis domináns

Locus:

3q22-q23, microdeletio ill. mutatio

Prognosis:

Normális életkilátások



Achondroplasia

Tünetek:

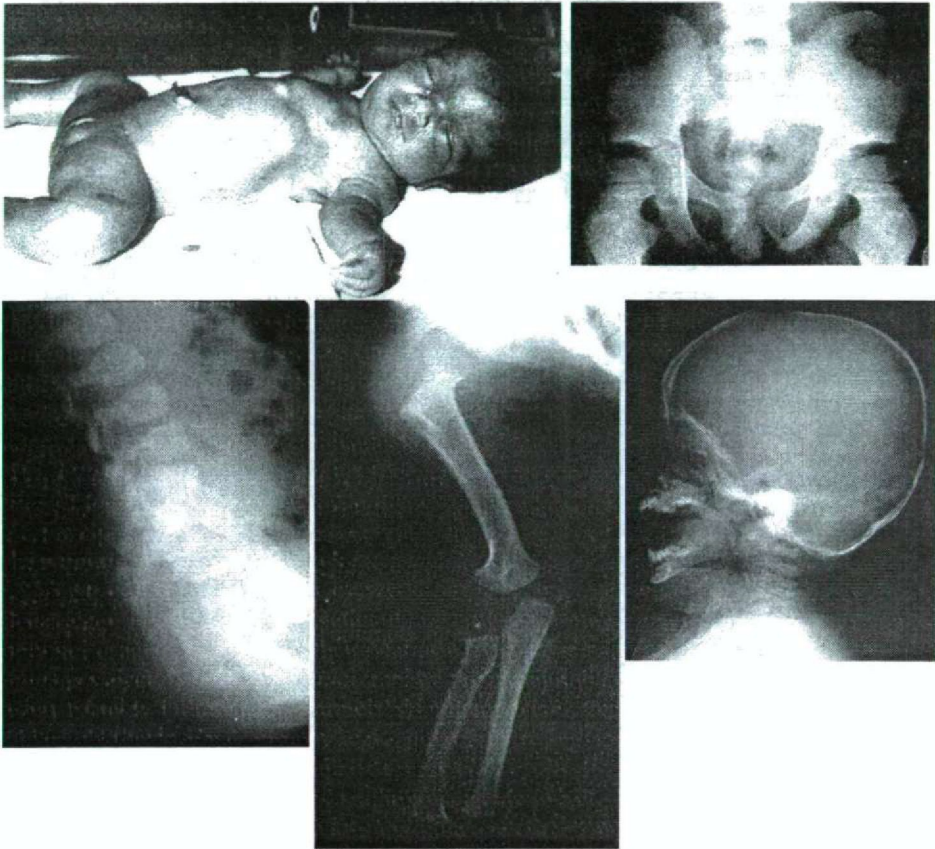
Proximalis végtagrészek rövidültsége, dysostosis.

Genetika:

Fibroblast növekedési faktor receptor III. (FGFR3) mutatio, súlyos econdralis csont-növekedési zavar, Lys 650 Met (lysint methionin pótolja).

Öröklődés:

Autosomalis domináns az esetek 90%-a első génmutatios eredetű.



Apert-szindróma (Acrocephalosyndactylia)

Tünetek:

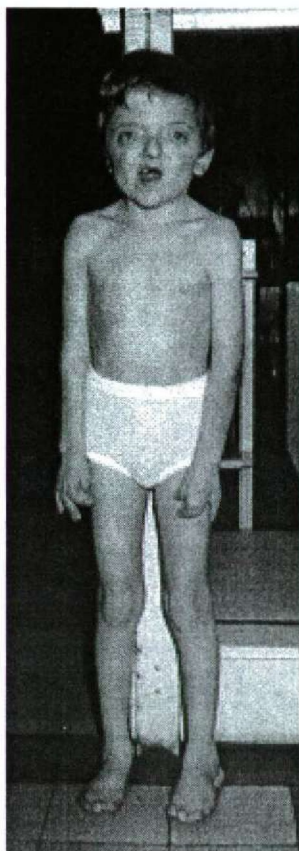
Cranio facialis dysmorphia, coronariavarratok idő előtti elcsontosodása, elődomborodó, magas homlok, lelapult occipitalis regio, késői kutacszáródás, lapos középarc, maxillahypoplasia, keskeny szájpád, rendszerint hasadékkal, másodlagos exophthalmus, syndactylia „kanálkéz”, rövid ujjak, congenitalis vitium, polycystas vese, mentalis retardatio.

Öröklődés:

Autosomalis domináns: többnyire első génmutatio.

Locus:

2p? Fibroblast növekedési faktor receptor 2 gén (FGFR-2) mutatioja.



Craniosynostosis-szindróma (treff koponya, lóherekoponya)

Tünetek:

Jellegzetes treff formájú koponya AP nézetben, szabálytalan korai craniosynostosis az ok.

Öröklődés:

Bizonyítottan nem örökletes, sporadikus megjelenésű.

11 éves fiúbetegünk jellegzetes treff koponyával (öccse scapocephaliás volt).



Diastrophikus nanosmia

Tünetek:

Rövid végtagokkal (micromeliával) járó törpeség, születéskor már manifesztálódik, fülkagylók porcos bevérvéses, cystikus elváltozása (boxolófül), calcificatioval. Rövid ujjak, proximális interphalangealis ízületek synostosisa, elálló hüvelykujj. Deformált combfejecsk, progrediáló scoliosi.

Öröklődés:

Autoszomális recesszív, változó expresszivitással.

Locus:

5q31-34. a gén sulfat-transport molekulát kódol, funkciózavara esetén a porcállományban a glukóz aminoglukanok sulphatáltsága csökken.



Betegünk csecsemőkorában szembe és oldalnézetben jól látszik az alsó végtag többszörös felxiós kontrtúrája és jellegzetes kéztartás és fül anomália, valamint a jobb felső végtag röntgen felvételén az ulna és radius subluatioja

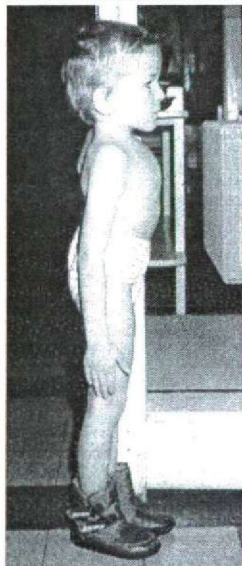
Costovertebralis szindróma

Tünetek:

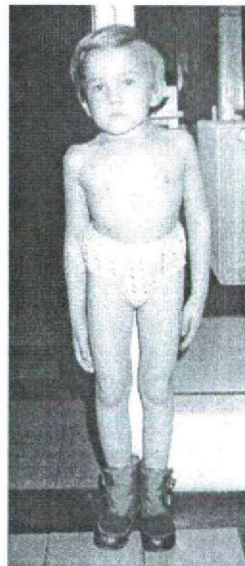
Progrediáló kyphosissal, rövidülő törzzsel, hasadt vagy félhasadt csigolyákkal.

Génlocus:

Ismeretlen, kollagén-géndefektust felvetnek.



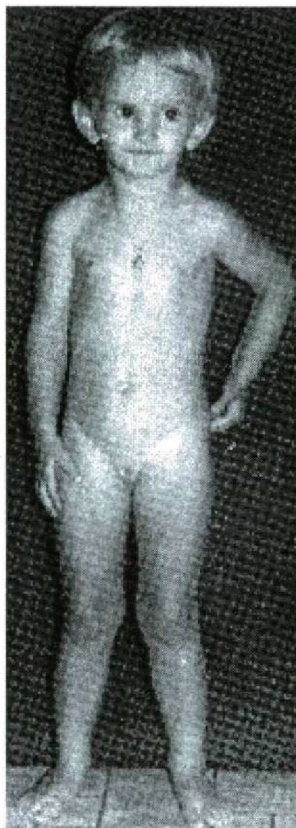
7 éves betegünk tipikus fotói előrehaladott kyphosissal, mellkas deformitással, rövid thoraxal és teljes törzzsel, elálló scapulák



Silver–Russel nanosomia szindróma

Tünetek:

Retardált intrauterin növekedés, alacsony születési súly, alacsony termet, magasság 3P körül. Cranio facialis dysmorphia, pseudohydrocephalus. Elődomborodó homlok, kicsiny háromszögletű arc, lefelé görbülő szöglet, mandibula hypoplasia.



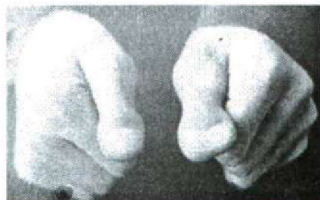
Rubinstein–Taybi szindróma

Tünetek:

Alacsony termet, craniofacialis dysmorphia, microcephalia. Lefelé futó szemrész, széles orrgyök, hajlott orr. Hypertelorismus, epichatnus. Maxilla hypoplasia, gótikus szájpgad, széles rövid fülkagylók. legjellemzőbb a I. hüvelykujj kiszélesedett végperce.

Öröklődés: Autosomalis domináns.

Locus: 16p13.3



Fiúccsecsemő betegünk kiszélesedett öregujj végperce. Az apa széles hüvelykujjvége fotóként és kézfej röntgenképe, a bal kézen a végperc megkettőződött

Arthrogryposis multiplex congenita (Sterm-Guerin szindróma)

Tünetek:

Számos ízület veleszületett flexios és extensios szimmetrikus kontraktúrája. Amyoplasia, atrophia, spasticus rigiditás, scoliosis bűvárher. Koponya aszimmetria, rövid ujjak, polydactylia gyakori.

Öröklődés:

Domináns, recesszív vagy X-chromosomához kötött, többnyire azonban sporadikus.

Locus:

9-es chromosoma pericentromer regioja.

Kóreredet:

Intrauterin izomelváltozások, tk. spinális izomatrophia már intrauterin, a kevésbé sorvadt izomcsoportok rendellenes irányba elhúzzák az ízületeket, intrauterin neuropathia, kötőszöveti rendellenesség.



Arthrogryposis congenitas csecsemő betegünk a jellegzetes flexios kontraktúrákkal

Osteogenesis imperfecta I.



Tünetek:

Intrauterin multiplex fraktúrák, tökéletlen callus képződéssel, relatív megacephalus. Tátongó kutacs, pszeudohydrocephalus, kék sclera.

Öröklődés:

Autosomali recesszív

Géndefektus:

Collagén-gén mutatiók.

Intrauterin femur és alszár fraktúrák, üvegszerűen áttűnő, elvékonyodott cortexű csontok



Korai öregedés szindrómák.

Lipodystrophia

Congenitalis generalizált lipodystrophia (Berardinelli–Seip–Lawrence szindróma)

Tünetek:

Gyorsult növekedés, magas termet. Craniofacialis dysmorphia, madárszerű, kicsiny arc, hiányzó buccalis és testszerte hiányzó subcutan zsírszövet, hosszúkas- hajlott orr. Nyakon és hónaljban acanthosis nigricans. Göndör, sötét haj, hosszú kéz- és lábujjak. Korai pubertas, polycystas ovarium. Gótikus szápad, szabálytalan fogazat, fogtörlődés, lingua scrotalis. Cardiomegalia, hepatomegalia, hyper lipoproteinaemia, hypertrigliceridaemia, hyperinsulinismus, insulin rezisztens diabetes, értelmi fogyatékoság

Öröklődés:

Autosomalis domináns, autosomalis recesszív. (Shimomura et al. Leptin reverse insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophie. Nature 401 (6748), 73-6 1999. Sterol-regulatory-element-binding protein 1c defektus).

Humán génlocus:

9q34.

Molekuláris genetikai diagnosztika:

Polymorphikus short tandem repeat (STR analysis, Garg et al. 1999)



R Dzszenifer (7 éves, 11 kg) és 3 éves egészséges húga

Werner szindróma

Korai öregedés adult formája

Ok:

Werner protein (WRN protein az RNS polymerase II. transzkripcióz zavar.

Öröklődés:

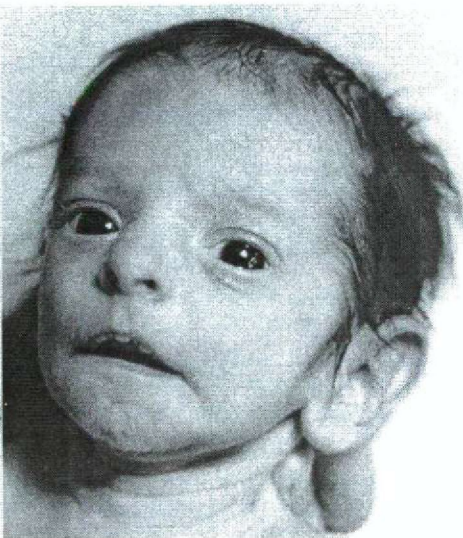
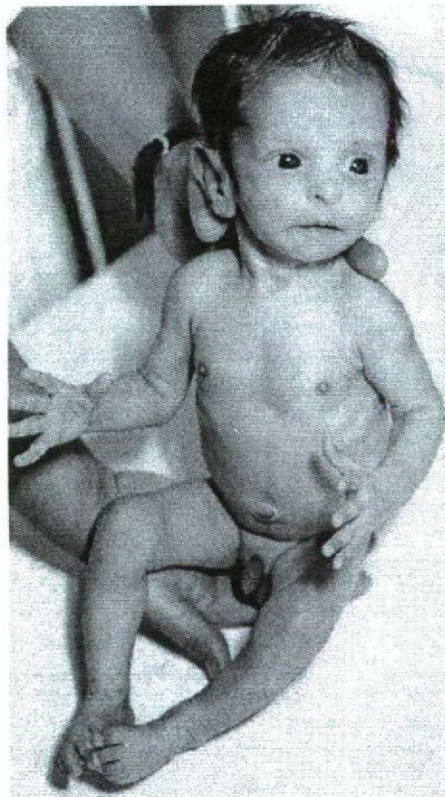
Autosomalis recesszív, autosomalis domináns. A WRN gént jelenleg klónozták, génproduktuma (WTRNP) biokémiaiilag jellemeztt helicase. A helicasek fontos szerepet játszanak a DNS transzrakciókban, beleértve aDNS replikációt, repairt és rekombinációt. Utóbbiak lymphoblastoid sejtvonalon vizsgálhatók. (Balajee et al. Mol.Biol.Cell. 10/8 2655-68,1999.) RecQ proteinek alcsoport érintettsége (Orren et al. Nucleic Acids Res. 27, 3557-66 1999.)

Jellemzők:

Genomikus instabilitás, felgyorsult replikatív öregedés. Lipodystrophia-szerű kép, az orrszárnny és száj körül sclerodermiform bőratrophia. Tumortársulás gyakori.



Werner szindrómás apa és 6 éves leány B. Gizella



**Werner szindrómás csecsemő, B. Gizella
öccse**

Cockayne szindróma (korai öregedés szindróma)

Tünetek:

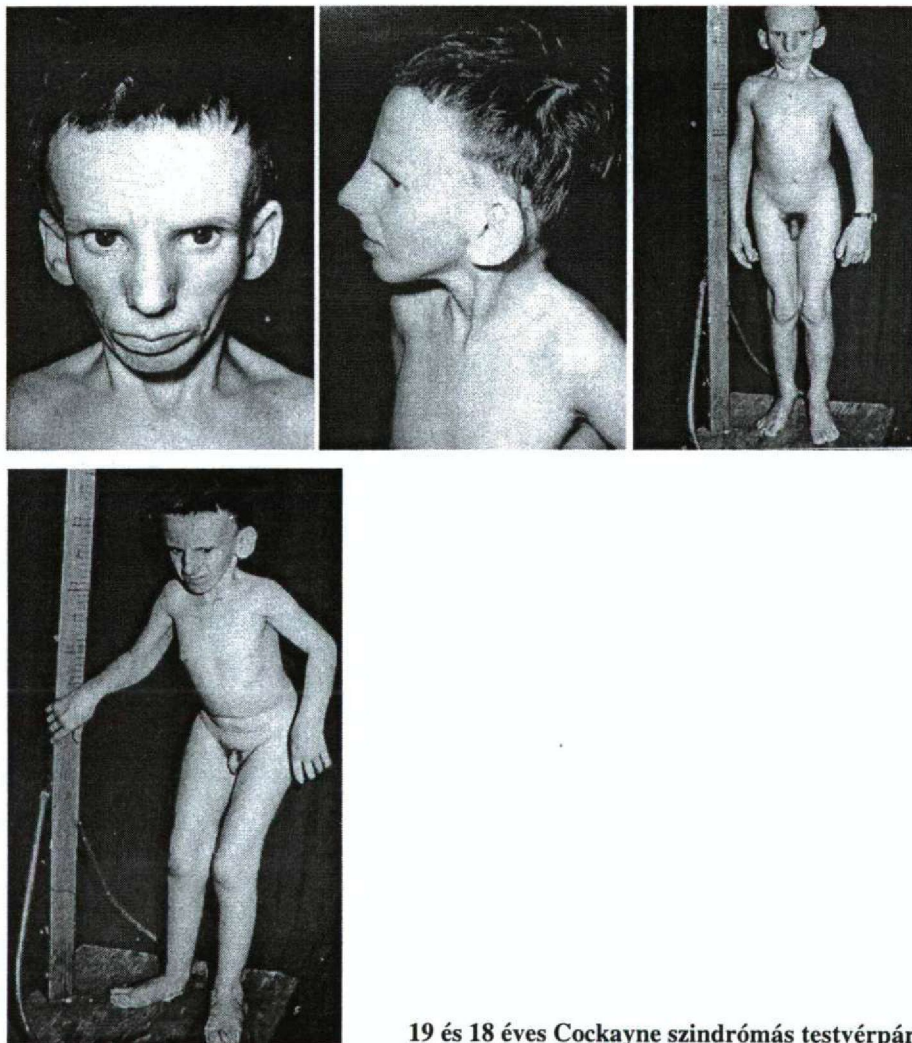
Korai csecsemőkorban kezdődő zsírszövetvesztés, Bichat f. zsírpárna eltűnése, carino-facialis dysmorphia. Microcephalia, mélyen ülő bulbuszok, vékony orr, prognathia. Mélyen ülő szokatlanul nagy fülkagylók. Szem: retinadegeneratio, cataracta, száraz cornea. Fül: halláskárosodás. Ízületi flexiós kontraktúrák, járási nehézség, dorsalis kyphosis, nagy kéz és láb. Bőr: fényérzékenység, ritka, kemény haj, csökkent verejtékezés.

Öröklődés:

Autosomalis recessziv, DNS repair- és RNS szintézis defektus.

Prognosis:

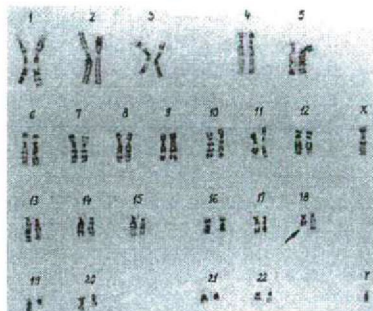
Progrediaóáló testi és szellemi leépülés, idegrendszeri tünetek, sükettség, vakság.



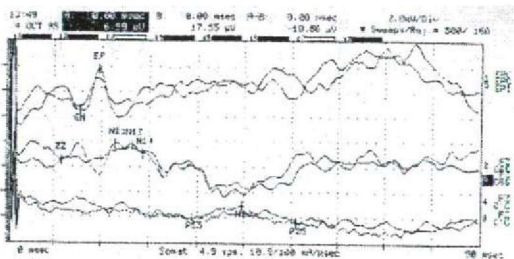
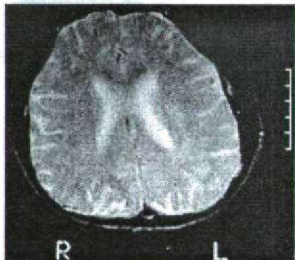
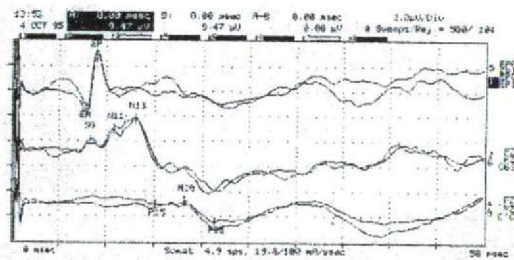
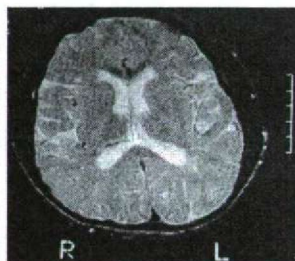
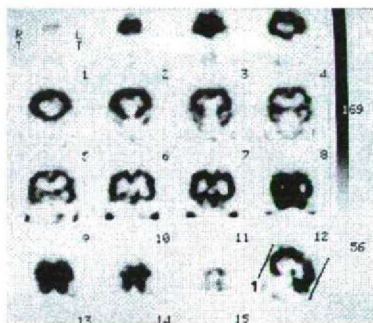
19 és 18 éves Cockayne szindrómás testvérpár

Chromosomal anomália 18q deletios syndroma (esetismertetés)

18q21.3 deletios fiúbetegünknel csecsemőkorban igazoltunk extrém magas 16 mg%-os serum húgysav szintet, kétoldali donga lábbal, mely miatt ortopéd correccio történt. Lesch-Nyhan szindrómát nem sikerült bizonyítani, mivel az erythrocyta homogenisatumból történt HGPRT (hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase) aktivitása normális volt. Munkahypotesisként feltételeztük, hogy a 18q-n húgysavbontó enzim localizálódhat, Dr. Osztovcics Magda főorvosnővel került az eset közzlére.



Karotypus 18q21.3 deletio. Betegünk 10 éves korában. SPECT: focalis frontalis hyperperfusio, temporo-parietalis hypoperfusio



SSEP (Soomato-sensory-evoked potencials) megkésétt N14, N20, P25. Koponya MRI cerebralis atrophia, dysmyelinisatio

Szemléletváltás a praenatalis genetikai ellátásban

Dr. Szabó János

Szegedi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézet

A praenatalis genetikai tanácsadás elindítója a megszületett és károsodott magzat volt. Ez a tény hívta fel a figyelmet a fokozott kockázatú terhességekre. A fokozott kockázatú, már beteg gyermeket szült asszonyokat genetikai tanácsadásra küldték. Az orvos genetikus a rendelkezésére álló adatok alapján az ismétlődési kockázatot tapasztalati úton határozta meg. A genetikai ellátás célja az újabb beteg gyermek születésének elkerülése volt, amelyet korábban méhen belüli diagnosztika nélkül, újabban ennek igénybevételével, az érintett terhesség megszakítása révén értek el. A genetikai tanácsadásra küldés javallatai között kiemelt helyen szerepelt az anyai életkor, az örökletes familiáris betegség, az előzetesen kromoszóma aberrációval született gyermek. Ide tartoznak még a monogén (AD, XD, AR, XR) és polygén betegségek, valamint az egyéb pl.: teratogén noxák, vagy pl. a nem-választás igénye miatti genetikai tanácsadás.

A genetikai tanácsadás gyakorlata az volt, hogy a kockázatbecslést a tapasztalati tényezők alapján végzett kalkulációval végezték el és ennek alapján határozták meg a további beavatkozások szükségességét. Rendelkezésre álló invazív eljárások az amniocentézis, chorionboholy biopszia, chordocentézis volt. Ezek az ún. invazív eljárások bizonyos kockázattal, beavatkozási rizikóval járnak, amelyet általában 1–2%-osnak vehetünk, ennél fogva ezek alkalmazására csak kellő indok esetén kerülhet sor. Amennyiben a felmerülő betegség kockázata nem érte el a beavatkozás kockázatát, annak elvégzésére a genetikus nem állíthatott javallatot. Az invazív beavatkozások eredménye kórosat mutató újabb genetikai tanácsadás keretében került ismertetése a családdal, akik kellő információ birtokában döntöttek a terhesség továbbviseléséről, vagy annak befejezéséről.

Születéskor várható fejlődési rendellenesség aránya 4%, a felnőttkorra a genetikai betegségek újabb 4%-kal gyarapodnak, és ezek a rendellenességek a populációban nagyjából egyenletesen oszlanak el, ezért a genetikai tanácsadás fent vázolt, célzott formája populációs szinten csak nagyon minimális hatással van a genetikai betegségek csökkentésében. Például: ha az anyai életkor alapján történő szűrést vesszük alapul, akkor megállapíthatjuk, hogy a 35 éven felüliek az össz-terhes populáció 7%-át teszik ki, és a Down szindrómások mintegy 30%-áért felelősek. Ha figyelembe vesszük, hogy a 7%-nak mintegy csak fele veszi igénybe a praenatalis szűrést, akkor a Down szindrómásoknak csak mintegy 12–15%-át vagyunk képesek méhen belül kiszűrni.

Mindezek a hiányosságok felvetették a változtatás szükségességét, mégpedig a teljes populáció szűrésének megvalósításával, illetve a genetikai betegségek nemcsak szekunder, hanem primer megelőzésével is. Ehhez ideálishoz közeli szűrőmódszerre volt szük-

ség, amely jól válogatja a rendellenességre gyanús terhességeket az egészségesnek látszó közül. Fontos tényező volt a hatékonyságon kívül a gazdaságossági szempontok mérlegelése is. Etikai és jogi szempontok szintén aláhúzzák az új típusú genetikai tanácsadás megvalósítását (pl. 35 év felettiek diszkriminációja a rendes reprodukcióból).

A változtatás lehetőségét az új tudományos eredmények bevezetése tette lehetővé. Nevezetesen az anyai vérsavó AFP, ösztriol, HCG meghatározása a Down szindróma szűrésére 1985-től, illetve a 11 hetes ultrahangszűrés bevezetése a fokozott tarkótáji folyadékgyülem (nuchalis translucencia) alapján 1989-től (Szeged). Ez utóbbi módszer egyúttal lehetővé tette nemcsak a kromoszóma aberrációk szűrését, hanem a magzat egyéb rendellenességeinek korai kimutatását is. Ezek az idegcső záródási hibák, hasfalzáródási rendellenességek, szívfejlődési anomáliák, urogenitális-, gastrointestinális malformációk, sőt bizonyos monogénis betegségek (pl. achondroplasia) korai előrejelzését is. Ezáltal a magzati diagnosztikában egy holisztikus megközelítés vált lehetővé, amelynek igénye korábban is megvolt, csak a technikai fejlettség még ezt nem tette lehetővé.

A genetikai tanácsadásnak célja nem lehet pusztán a betegség ismétlődésének az elkerülése, hanem a primer előfordulás megelőzése is. A korábbi genetikai diagnosztika erre nagyon kevés esélyt adott, de az új 11. hetes ultrahangszűrésen alapuló szűrés ezt is lehetővé teszi. Ma már több mint 40 genetikai szindróma szűréséről számoltak be a világ különböző pontjairól.

A nuchalis translucencia szűrés során pozitív, de normális karyotípusú embrióknál eddig előfordult genetikai szindrómák és strukturális anomáliák listája

Achondrogenesis	Nance-Sweeney szindróma
Achondroplasia	Noonan szindróma
Alfa-thalassemia	Osteogenesis imperfecta
Beckwith-Wiedemann szindróma	Perlman szindróma
Blomstrand osteochondrodysplasia	Roberts szindróma
Campomelicus dysplasia	Rövid borda-polydactylia szindróma
Diatomamelia	I. típus
Di George szindróma	Rövid borda-polydactylia szindróma
EEC szindróma	IV. típus
Fetális akinézia deformációs szekvencia	Smith-Lemli-Opitz szindróma
Fryns' szindróma	Spinális muscularis dystrophia
Gm1 gangliosidosis	Spondylocostalis szindróma
Hydrolethalus szindróma	Thanatophor dysplasia
Jarcho-Levine szindróma	Trigonocephalus „C” szindróma
Jeune szindróma	VACTER asszociáció
Joubert szindróma	Zellweger szindróma
Meckel-Gruber szindróma	

A tarkótáji folyadékgyülem (nuchalis translucencia, NT) vastagságtól függően nő vagy csökken a kromoszóma aneuploidia kockázata, ez jelentősen befolyásolja az életkor alapján fokozatosan emelkedő kockázatot, nevezetesen növelheti illetve csökkentheti. A terhességi kor is döntő befolyással van a kockázat megállapítására, mivel a 11. héten sokkal nagyobb az esély a Down szindrómára, mint a születéskor. Az az asszony, akinek már született triszómiás gyermeke, 3-szor nagyobb eséllyel bír újabb aneuploid magzat fogamzására. A fentiek alapján definiálhatjuk, hogy a kromoszóma aneuploidia kockázatát az életkor, a terhességi kor, az előző triszómia, illetőleg az NT vastagsága döntő módon befolyásolja és a kockázatot ma már nem pusztán az életkor, hanem a fenti paraméterek együttes alkalmazásával határozzuk meg. A kockázat meghatározása után kell megállapítani a beavatkozási szintet (cutoff), amelynél invazív diagnosztikát (CVS, AC) javasolunk. Ezt nemzetközileg egyezményesen 1:300-as kockázatban állapítottuk meg. Ez az a határvonal, amelynél a szűrés eléggé hatékony.

A kockázat kiszámításának ötödik paramétere lenne az I. trimeszterben meghatározott β -HCG és PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) értéke. Ez öt paraméter alapján és 1:300-as beavatkozási szintnél a kromoszóma rendellenességek 90–95%-a kiszűrhető a 11 hetes terhességi korban. A módszernek nem vetélytársa a II. trimeszterbeli (16–20. hét) közötti kvartett szűrés, amely a szérumban AFP, β -HCG, ösztriol, és inhibin meghatározásán alapul és ideális esetben is mintegy 70%-os hatékonyságú és 5–10 héttel később alkalmazható eljárás.

Az új évezreddel a molekuláris genetika új korszakába léptünk, amely a genetikai orvostól egyénre szabott, hatékony genetikai tanácsot vár, amellyel betegségek primer és szekunder prevenciója egyaránt megvalósítható. Sajnos, a genetikai technológia drágasága miatt nem lesz elérhető mindenki számára. Ezzel szemben a fentiekben vázolt genetikai ellátás a társadalombiztosítással ugyan alulfinanszírozva, de gyakorlatilag ingyen vehető igénybe minden érdeklődő által. Ahhoz, hogy ez megvalósuljon a minden terhesre kiterjedő szűrés koncepcióját kell elsajátítanunk, illetve a módszer tökéletesítését, az alkalmazási feltételek javítását a már megkezdett elméleti és gyakorlati képzések által.

Irodalom:

1. Snijders RJM, Nicolaides KH. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects Parthenon Publishing Group, London, New York, 1996
2. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352: 343-346.
3. Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 429-42.
4. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400.
5. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginasonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336: 8723, 1133.

6. Szabó J, Gellén J, Szemere G. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over and less than 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 161-163.
 7. Szabó J, Gellén J, Szemere G. Az exencephalia/anencephalia ultrahang diagnózisa az első trimeszterben. *Orv Hetil* 1995; 136: 1783-1785.
 8. Szabó J, Gellén J, Szemere G, Faragó M. A hyperechogén szikhólyag jelentősége a kromoszóma aneuploidiák első trimeszterbeli ultrahang szűrésében. *Orv Hetil* 1996; 137: 2313-5.
 9. Szabó J, Gellén J, Szemere G. A tarkó-oedema a 21 triszómia ultrahang jele a terhesség első trimeszterében. *Orv Hetil* 1992; 49: 3167-3168.
 10. Szabó J, Gellén J, Szemere G. First trimester aneuploid fetuses. Screening by vaginosonography. *Prenat Diagn* 1992; 12: S153.
 11. Szabó J: A prenatális genetikai diagnosztika lehetőségei *Magyar Nőorvosok Lapja*, 63:1; 3-13; 2000.
- Szabó J: Az aneuploidia nem invazív szűrése: Kinél, mikor és hogyan végezzük?
 Kommentár, *Nőgyógyászati és Továbbképző Szemle* 2: 328-343; 2000.

IMMUNDEFEKTUSOK ÉS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK

Primer immunhiányos betegségek manifesztációi

Dr. Maródi László

Debreceni Tudományegyetem Gyermekklinika

Immunhiányos betegségekben a szervezet immun-védekezőrendszerének működése elégtelen, ami származhat e komplex rendszer elemeinek részleges vagy teljes hiányából vagy funkciózavarából. Legjellemzőbb az ide tartozó betegségekre a gyakori, elhúzódó, súlyos lefolyású, terápiára rosszul reagáló, gyakran maradványtünetekkel gyógyuló fertőzések előfordulása.

Az immundefektusok lehetnek átmeneti, másodlagos, szerzett vagy primer betegségek. A posztnatális életben az immunrendszer érése a 10–12. életévig tart. Ezt az időszakot, a szervezet immunkompetenciáját tekintve, *átmeneti immundeficiencia* jellemzi. Az átmeneti immundefektus újszülötkorban a legsúlyosabb. *Másodlagos immundefektusok*ban a genetikailag ép immunrendszert olyan káros hatások érik, amelyek más szervek vagy szervrendszerek betegségeinek következményei (pl. nephrosis syndroma). *Szerzett immundeficienciában* az immunrendszer funkcionális zavarát valamilyen, az immunrendszer sejtjeit, mint célsejteket, közvetlenül károsító ágens (pl. HIV, EBV) váltja ki. *Primer immundeficiencia* esetén az immunrendszer funkcionális vagy anatómiai defektusának az oka magában az immunrendszerben keresendő, immungenetikai okokra vagy az immunrendszert is érintő fejlődési rendellenességekre vezethető vissza.

A primer immundefektusok prognózisa annál rosszabb, minél későbbi életkorban ismerjük fel a betegséget és kezdjük el a kezelést és a gondozást. A korai felismeréssel nem csak a súlyos infekciók és a következményes, maradó szöveti károsodások előzhetőek meg, de iatrogén komplikációk is elkerülhetők (pl. graft versus host reakció nem irradiált vér transzfúzióját követően).

B sejt defektusok

A ma ismert, több mint 90 primer immundeficiencia kb. 50%-a a B sejtek immunglobulin termelésének zavarával függ össze. A klinikai tünetek rendszerint az anyai immunglobulinok katabolizmusát követően, születés után 4-6 hónap után jelentkeznek. Előfordul azonban, hogy a hypogammaglobulinaemia csak nagyobb gyermekekben vagy felnőttkorban manifesztálódik, ezek az ún. késői kezdetű (late onset) hypogammaglobulinaemiák. Az infekciók típusos helye a sino-pulmonális tractus, manifesztációi az otitis media, a sinusitis, a bronchitis és a pneumónia. A fertőzések leggyakoribb kórokozói a polysaccharid tokkal rendelkező baktériumok (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa*). A kórokozók az extracelluláris pathogenek csoportjába tartoznak, amelyekre jellemző, hogy hatékony eliminálásuk a szervezeten belüli opszonofagocitózis-függő. Opszonizáció nélkül a fagocitasejtek nem fagocitálják az extracelluláris baktériumokat, az opszonizációhoz viszont

kórokozó-specifikus antitestek (immunglobulinok) szükségesek, amelyek B sejt defektusban nem képződnek.

Laboratóriumi diagnózis:

A B sejt defektusok többsége X-kromoszómához kötött öröklődéses menetet mutat. Az immunlaboratóriumi vizsgálatokat a *szérum immunglobulin izotípusok* meghatározásával kezdjük. Az IgG-, IgA-, IgM-koncentrációk Bruton agammaglobulinaemiára, szelektív IgA hiányra, hyper-IgM szindrómára és variábilis immundeficienciára utalhatnak (1. táblázat).

A következő diagnosztikai lépés a *tesztimmunizáció*, amelynek során ismert antigénnel szembeni specifikus antitest koncentrációkat mérünk immunizált betegek szérumában. A DiPerTe immunizáción átesett betegek szérumában 2 héttel a booster oltást követően határozzuk meg az antitoxin koncentrációt. Két évnél fiatalabb gyermekek esetében tesztimmunizációra jól alkalmazhatók a polysaccharid conjugatum vaccinák. Két éves koron túl a polysaccharid ellenes antitestek termelését is vizsgálunk kell. Erre kiválóan alkalmas a 23 komponensű pneumococcus polysaccharid vaccina. A tesztimmunizáció a B sejtek antitesttermelő képességéről nyújt információt.

Az *IgG alosztályok* koncentrációjának meghatározására a B sejt defektusok diagnosztikájában általában nincs szükség. Az IgG alosztály meghatározás az egyik legköltségesebb és legkevesebb információt nyújtó vizsgálat a B sejt deficienciák diagnosztikájában.

X-kromoszómához kötött agammaglobulinemia (XLA)

A betegség tünetei az anyai ellenanyagok katabolizmusa után, a 3-6. élethónapban jelentkeznek. Az ismétlődő, súlyos, elhúzódó infekciókat vírusok, baktériumok (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*), és protozoonok (*G. lamblia*) okozzák, változatos légúti és gastrointesztinális tüneteket idézve elő. Bizonyos vírusfertőzésekkel szemben a védekezés általában megfelelő annak ellenére, hogy a betegek nem termelnek antivirális ellenanyagokat. A kanyaró XLA-ban szabályosan zajlik le, de a betegség után a szérumban nem mutathatók ki ellenanyagok.

A diagnózist támasztja alá ha a tonsillák és a nyirokcsomók hipopláziásak, vagy egyáltalán nem láthatók, nem tapinthatók, ha a szérum össz-immunglobulin koncentráció nem haladja meg a 2,5 g/l-t, az IgG koncentrációja pedig a 2 g/l-t.

Idejében elkezdett, 3-4 hetente adott, intakt IgG-t tartalmazó intravénás immunglobulin készítmény 300-600 mg/kg adagban igen jó terápiás hatású. *Rendszeres immunglobulin szubsztitúcióval a progresszív tüdőszöveti károsodás és a bronchiectasia megelőzhető.* Az akut infekciók célzott antibiotikum kezelése, a fizioterápia és a váladékköldő kezelés (belsőleg vagy lokálisan alkalmazott expectoránsok) IgG szubsztitúció esetén sem mellőzhetők a betegek kezelésében.

Variábilis immundeficiencia (common variable immunodeficiency, CVI)

Különböző molekuláris háttérű és immunpathomechanizmusú B sejt defektusok tartoznak ezen szám szerint nagy humorális immunodeficiencia csoportba. Az antitest hiány annak következménye, hogy antigén stimulusra a B sejtek nem differenciálódnak immunglobulint termelő plazmasejteké.

A variábilis jelző azt jelenti, hogy a betegség súlyossága betegenként változik és ugyanazon beteg esetében különböző időpontokban eltérő lehet. A betegség mindkét nemben előfordul; a csecsemőkortól a felnőttkorig bármely életkorban kezdődhet. Az

infekciók az előző kórképekben leírtakhoz hasonlóak. A késői gyermekkorban diagnosztizált esetekben a betegek anamnézisében krónikus légúti fertőzések szerepelnek, gyakori a vezetékes hallászavar, a dobverőujjak kialakulása és a bronchiectasia.

Az immunlaboratóriumi vizsgálatok rendszerint hypogammaglobulinemiára és a specifikus antitest termelés zavarára utalnak. A perifériás vérben a B sejtek száma normális vagy csökkent (1. táblázat), a B sejtek funkciója azonban minden esetben kóros.

A havonként adott intravénás immunglobulin jó terápiás hatású a betegek többségében.

1. Táblázat

B SEJT DEFEKTUSOK

Immundefektus	A serum Ig-ok koncentrációja	A keringő B sejtek száma	Öröklődésmenet
XLA	Mindegyik izotípus ↓	↓	X-kromoszómához kötött
ARA	Mindegyik izotípus ↓	↓	Autoszóm recesszív
Hyper-IgM szindróma	IgM ↑, IgD ↑,	mIgM ⁺ ↑, mIgD ⁺ ↑,	X-kromoszómához kötött;
	IgG ↓, IgA ↓	mIgG ⁺ ↓, mIgA ⁺ ↓	Autoszóm recesszív; Ismeretlen
Variábilis immundeficiencia	változó, gyakran ↓	normális vagy ↓	Autoszóm recesszív; Autoszóm domináns; Ismeretlen
IgA deficienci	IgA1 vagy IgA2 ↓	normális	Autoszóm recesszív; Ismeretlen
IgG alosztály deficiencia	egy vagy több IgG alosztály ↓	normális	Ismeretlen

XLA = X-kromoszómához kötött agammaglobulinémia;

ARA = autoszómális recesszív agammaglobulinémia;

↑ = emelkedett

↓ = csökkent

Specifikus antitest deficiencia

A B sejt defektusok külön csoportját képezik azok a betegségek, amelyekben a szérum immunglobulin izotípus és alosztály szintek normálisak, különböző fehérje és polysaccharida antigénnel végzett tesztimmunizációra azonban nem következik be specifikus antitest válasz. A klinikai tünetek a variábilis immundeficienciában látottakhoz hasonlóak. Az ilyen esetek felismerése irányította a gyermekimmunológusok figyelmét arra, hogy a B sejt defektusok diagnosztikájában a tesztimmunizáció nélkülözhetetlen eszköz.

Vannak olyan antitest deficiencia szindrómák is, amelyekben a betegek B sejtjei csak fehérje antigénekre termelnek antitesteket, polysaccharida antigénekre azonban nem következik be antitest válasz.

Az intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés általános elvei és gyakorlata B sejt defektusokban

Primer B sejt deficienciában a ma általánosan alkalmazott kezelési mód a tartós immunglobulin szubsztitúció, amellyel elkerülhető a súlyos, irreverzibilis tüdőszöveti károsodás kialakulása. A kezelésre több tízezer donor plazmájából előállított, intakt IgG monomereket tartalmazó, aggregátum mentes, vírusinaktivált intravénás immunglobulin készítményeket használunk. A készítmények liofilizált vagy oldott formában kerülnek kiszerezésre. Az IVIG dózisa 300-600 mg/kg, 3-4 hetente. Az optimális dózist egyedileg kell megállapítani, mert ugyanazon készítmények hatása ugyanazon betegségben szenvedő két beteg esetében is eltérő lehet. A dózis beállítása során mindenekelőtt a klinikai tünetek alakulását, emellett a soron következő infúzió előtti szérum IgG koncentrációt, a völgykoncentrációt vesszük figyelembe. A megfelelő IVIG dózis beállítása 4-5 hónapot vesz igénybe.

Az IVIG terápia nem kockázatmentes (2. táblázat). Az előállító cégek nagy hangsúlyt helyeznek a vírusinaktiválásra és a víruseliminálásra. Kötelező a felhasznált plazmaminták szerológiai és molekuláris genetikai vizsgálata hepatitis A, B és C vírus, HIV és Parvovírus B19 markerekre. Emellett szigorú előírás a vírusvalidáció, amelynek lényege, hogy ismert számú víruspartikulummal fertőzött plazmamintában a gyártási technológia menetét laboratóriumi körülmények között rekonstruálva több fázisban meghatározzák a maradék vírusszennyezettségét, és bizonyítják (validálják), hogy a vírus inaktiváció bekövetkezett.

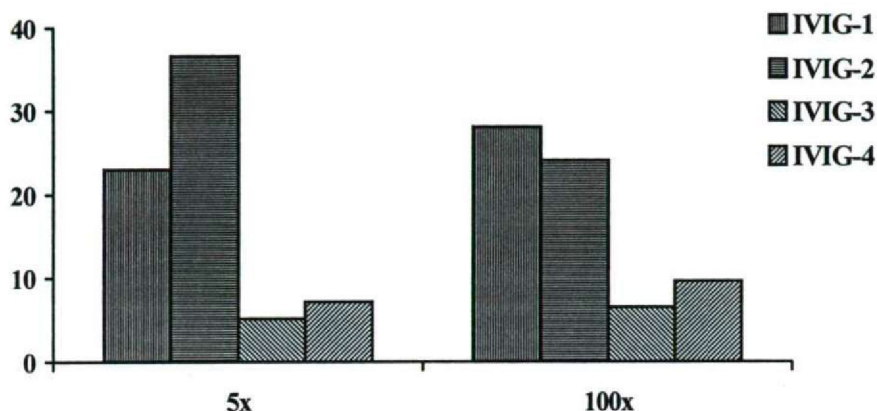
2. Táblázat

INTRAVÉNÁS IMMUNGLOBULIN INFÚZIÓ ADÁSÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ MELLÉKHATÁSOK/SZÖVŐDMÉNYEK

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. Fejfájás (migrain) | 13. Ízületi fájdalom |
| 2. Gyengeség | 14. Hasfájás |
| 3. Fáradékonyság | 15. Hőemelkedés |
| 4. Szorongás | 16. Láz, hidegrázás |
| 5. Remegés | 17. Kötőhártya gyulladás |
| 6. Szédülés | 18. Anaphylaxia |
| 7. Hányinger | 19. Bőrkítések |
| 8. Hányás | 20. Viszketés |
| 9. Hátfájás | 21. Vérnyomásingadozás |
| 10. Mellkasi fájdalom | 22. Aszeptikus meningitis |
| 11. Végtagfájdalom | 23. Hepatitis C |
| 12. Izomfájás | |

Az anaphylaxiás és egyéb IVIG adással összefüggő mellékhatások immunhiányos betegekben gyakrabban lépnek fel, mint azokban a betegekben, akiknek immunmoduláció céljából adjuk az IVIG-et. Mellékhatásokra akkor is számíthatunk, ha a beteg hosszú időn keresztül komplikációmentesen kapta az immunglobulint. Ezért nem fogadható el az a gyakorlat, hogy a betegek az IVIG-et otthonukban kapják.

A terápia hatékonysága a készítmények specifikus antitest tartalmától nagymértékben függ (1. ábra).



1. ábra. Négy különböző, Magyarországon forgalomban lévő intravénás immunoglobulin készítmény anti-*H. influenzae* tartalmát ELISA módszerrel határoztuk meg. Az IVIG-1 és IVIG-2 jelzésű készítmények antitest koncentrációja mindkét hígításban többszöröse volt az IVIG-3 és IVIG-4 jelű készítményekben mért értékeknek.

Fagocitasejt defektusok

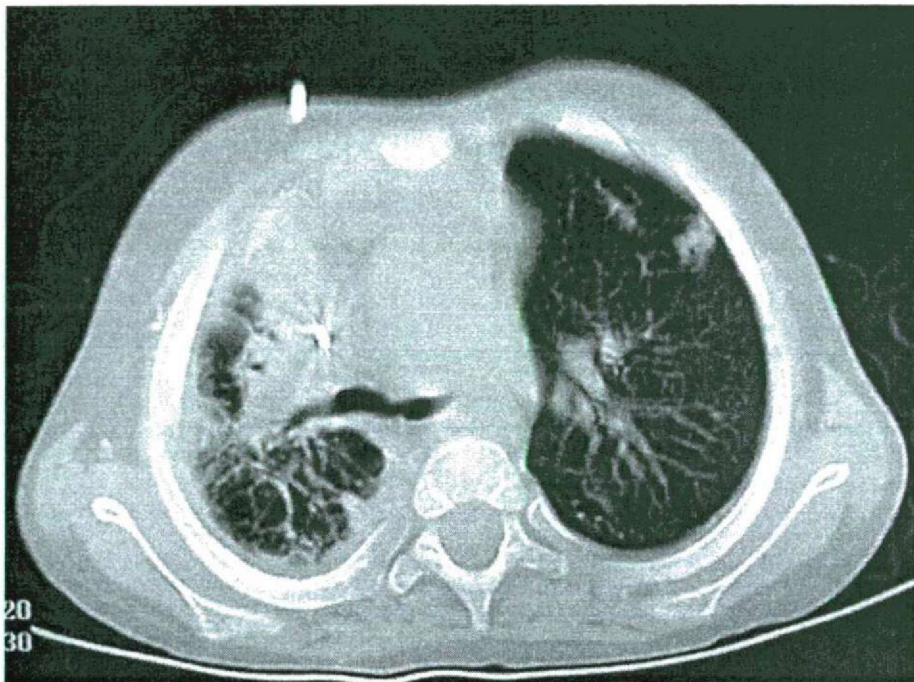
A fagocitasejt quantitív vagy qualitív defektusa következtében a szervezet piogén baktériumok és gombák (candida, aspergillus) iránt fokozottan fogékonyá válik, azok visszatérő, gennyes fertőzéseket, granulomákat okozhatnak a belső szervekben, leggyakrabban a tüdőben és a májban, továbbá a bőrben és a nyirokcsomókban.

Krónikus granulomatózis

A fagocitasejt defektusok prototípusa a krónikus granulomatózis. A betegség lényege, hogy a fagocitasejt oxidázok aktivitása hiányzik vagy jelentősen csökkent és emiatt a granulociták és a mononukleáris fagocitasejtek nem képesek az extracelluláris térből felvett oxigént toxikus metabolitokká (O_2 , H_2O_2 , OH) redukálni. A defektus leggyakrabban X-kromoszómához kötött, recesszív öröklődésmenetet mutat, de autoszomális recesszív öröklődésű formái is vannak. Fiúkban a betegség 5x gyakoribb, mint lányokban.

A betegség tünetei már fiatal csecsemőkorban mutatkozhatnak. Különösen gyakoriak a légutakban, a bőrben, és a nyirokcsomókban jelentkező gennyes fertőzések, tályogok.

A leggyakoribb kórokozók a *S.aureus*, a *S.marcescens*, a *Candida* speciesek és az *Aspergillus* fajok. Ugyanakkor a catalase-negatív *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, és *E.coli* okozta infekciók ritkák, mert ezen baktériumok által termelt H_2O_2 -t a fagocitasejt felhasználja az intracelluláris killinghez. A 2. ábra krónikus granulomatózisban szenvedő beteg pulmonális aspergillózisát mutatja.



2. ábra. M. T. H., 2 éves fiúbeteg mellkas CT felvétele. A jobb tüdőfélben és extrapulmonárisan is, kiterjedt, összefüggő, inhomogén infiltráció. Foltos infiltráció több helyen, a bal oldali tüdőfélben is észlelhető. A felvételen granulómaképződés nem látható. A vérből, a hörgőmosó folyadékból és a tüdőbiopsziás anyagból atypusos mycobacteriumok (*Mycobacterium avium* complex) tenyésztett ki. Dg.: Interferon- γ receptor 1 deficiencia. Disseminált MAC infectio. (Dr. Steven M. Holland, NIAID, NIH anyagából).

Hyper IgE-visszatérő infectio szindróma (Jób-szindróma)

A betegség etiológiája és pathomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Már korai csecsemőkorban jelentkezhetnek *S.aureus*, *H.influenzae*, és *C.albicans* okozta bőr és légúti hidegtályogok, amelyek hegesedéssel gyógyulnak. A vérben eosinophilia, emelkedett IgE szint, IgE típusú antistaphylococcus ellenanyagok találhatók.

Interferon(INF)- γ és interleukin (IL)-12 receptor deficienciák

In vivo a leghatékonyabb makrofág-aktiváló ágens az IFN- γ , amelyet az aktivált T lymphociták és NK sejtet termelnek. A lymphocita aktivációban azonban meghatározó szerepe van a makrofágok által termelt IL-12-nek és az IL-18-nak (korábbi nevén interferon-gamma inducing factor) is. A makrofág aktiváció tehát szoros T sejt-makrofág interakciót tételez fel és ebben az IFN- γ és az IL-12 játszanak kulcsszerepet.

A 90-es évek második felében felismert primer immundefektusok közé tartoznak az INF- γ receptor α lánc deficiencia, az INF- γ receptor β lánc deficiencia, az IL-12 receptor β 1 lánc deficiencia és az IL-12 deficiencia. Klinikailag ezen citokin és citokin-

receptor defektusokra terápia rezistens, perzisztáló, atípusos mycobaktérium infekciók jellemzők (2. ábra). A betegekben a BCG oltás fatális kimenetelű disszeminált fertőzést okozhat. A betegséget el kell különíteni súlyos kombinált immundefecienciától, chronicus granulomatózistól és HIV fertőzéstől.

Primer immundefektusok terápiája

Dr. Tímár László

Budapest, Semmelweis Orvostudományi Egyetem Infektológiai Tanszék, Fővárosi
Szent László Kórház

Az immundeficienciák az immunrendszer hiányos működését jelentő kóros állapotok, melyek elsősorban az infekciók elleni csökkent védekezőképességben nyilvánulnak meg. Az immundeficiens betegek haláláért leggyakrabban az akut infekciók vagy az ismétlődő, illetve krónikusan zajló fertőzések okozta maradandó szervkárosodások tehetők felelőssé. Tartósan fennálló immundeficienciákban, amennyiben a beteg az infekciós elhalálozást elkerüli, autoimmun és tumoros betegségek léphetnek fel, melyek szintén okai lehetnek a korai halálozásnak.

Az immundeficiens betegek terápiájának két sarkköve:

1. Hiányos immunműködés helyreállítása. 2. Az infekciók megelőzése és célzott kezelése.

Az infekciók profilaxisának leghatékonyabb módszere és az életveszélyes infekciók gyógyításának is nélkülözhetetlen része az immunműködés helyreállítása. Ez szekunder immundefektusokban a kiváltó ártalom kiküszöbölésével, az immundefektushoz vezető betegség gyógyításával, vagy a kiváltó anyagcsere rendellenesség egyensúlyba hozásával többnyire megoldható, csak ritkán van szükség specifikus immunterápiára.

A veleszületett immundeficienciák (primer immundefektusok) genetikai ártalom következtében kialakuló, többnyire öröklődő rendellenességek. A genetikai ártalom az immunrendszer sejtjeinek számbeli és/vagy funkcionális elégtelenséghez vezet. A primer immundefektusok kezelésében a következő lehetőségek állnak rendelkezésünkre: 1. teljes immunrekonstitúció, 2. immunszubsztitúció, 3. immunstimuláció, 4. infekciók profilaxisa és hatékony kezelése.

Immunrekonstitúció

Az immunrendszer működésének teljes helyreállítására, a primer immundefektusok végleges gyógyítására ma egyetlen terápiás lehetőség az *összejt-transzplantáció*. Lényege: a hiányzó, vagy elégtelenül működő immunsejteket egészséges donorból származó haematopoietikus őssejtekre cseréljük ki, melyek a recipiensben szaporodnak és differenciálódnak érett immunsejtekké. Őssejtek (CD 341 sejtek) nyerhetők: 1. a csontvelőből (csontvelőtranszplantáció), 2. a perifériás vérből (perifériás őssejt-transzplantáció) megfelelő sejtszeparálással, 3. a placentából nyert köldökvérből (köldökvér-transzplantáció), 4. foetalis májból, thymusból, csontvelőből (foetalisajt-transzplantáció).

Az őssejttranszplantáció kockázata:

1. rejectio (az őssejtek nem tapadnak meg, vagy kilökődnek), 2. graft versus host betegség (GVHD), 3. infekciók.

A rejectio oka: a recipiens megmaradó immunsejtjei azidegen donorsejteket felismerik. GVHD oka: az őssejtekkel együtt bejutó érett T sejtek a recipiens sejtjeit felismerik (12 gestatios hétnél fiatalabb foetalis sejtek esetén ez nem következik be és köldökvér sejtek esetén is alacsony a kockázat). Infekciók oka: a védekezőképesség átmeneti teljes hiánya. Az infekciók növelik a GVHD kockázatát, és viszont: a GVHD növeli az infekciók kockázatát.

Donor lehet:

1. HLA-genoidentikus testvér: ideális donor, 2. HLA-identikus (vagy legfeljebb egy antigénben eltérő) rokon, 3. HLA-identikus idegen donor: nagyobb kockázat, főleg GVHD. 4. Haploidentikus rokon (pl. szülő), nagy GVHD kockázat (csökkentés: csak T-sejt depletálással adható) és nagyobb a rejectio kockázata is (ha a recipiens T-sejt működése megtartott). 5. nem identikus foetus (szinte törvényszerű a késői rejectio).

A transzplantációval összefüggő halálozás ideális donor esetén is 10% körüli! Ezért csak súlyos immundefektusban indokolt a transzplantáció.

Indikációk:

Súlyos kombinált immundefektus (SCID). Leukocita adhéziós defektus (LAD). Wiskott–Aldrich szindróma (WAS). Chediak–Higashi szindróma (CHS). Griscelli szindróma. Szóba jöhet minden egyéb, konzervatív kezeléssel infekciómentesen nem tartható immundefektusban, így pl. krónikus granulomatosus betegség (CGD) és congenitalis neutropenia (Kostmann szindróma) válogatott eseteiben.

Génterápia

Az első sikeres génterápiás beavatkozást a SCID egy speciális formájában, ADA defektusban végezték. Lényege: csontvelői őssejtekbe viszik be az ADA enzim termeléséért felelős gént. A génmanipulált őssejtek élettartama nem bizonyult hosszú életűnek, ezért a beavatkozást többször meg kell ismételni. Ezzel is (meg számos ma is bizonytalan tényezővel) magyarázható, hogy ez a somatikus génterápia több mint 10 éves múltja ellenére még mindig csak kivételesen engedélyezett kísérletes gyógy mód.

Immunszubsztitúció

A legszélesebb körben alkalmazott immunterápiás beavatkozás az *intravénás immunglobulin* (IVIG) szubsztitúció.

Indokolt valamennyi antitesthiány szindrómában (kivételesen az izolált IgA defektus), és a kombinált immundefektusokban.

Átlagos dózisa 400 mg/kg/hó (200–800 mg/kg/hó). Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beadás előtti mért IgG „völgykonzentráció” meghaladja a 3,5 g/l-t.

Mellékhatások ritkák, de előfordulnak, ezért rendszeres IVIG kezelést ambulanter csak megfelelő gyakorlattal rendelkező, az esetleges szövődmények elhárításában tapasztalt immunológus végezhet.

PEG-ADA: ADA defektusban (amíg az őssejt-transzplantáció elvégezhető) megkísérélhető az enzim szubsztitúció. Lehetőségét korlátozza az igen magas költsége.

Immunstimuláció

Granulocita koloniasztimuláló faktor (G-CSF): elősegíti a granulociták érését és fokozza funkcionális aktivitásukat. Myelopoietikus őssejtek jelenlétében áttörheti az érésgátlást, ilyenkor hatása már 24 órán belül érvényesülhet, de gyorsan (egy-két hónapon belül) lecseng. Elsősorban neutropenia kezelésben kerül alkalmazásra.

Indikációk:

1. Kostmann szindróma: naponta, vagy kétnaponta 3–10 µg/kg élethossziglan. 2. Ciklikus neutropenia: a ciklus előtti naptól 5–6 napig 3–5 µg/kg/nap. 3. Csecsemő-kisdedkori idiopathiás krónikus neutropénia: extracelluláris baktériumok okozta infekciók idején 3–5 napig 4–5 µg/kg/nap.

Interferon gamma (IFN-γ):

Az immunválaszt a sejtvesztés irányába tolja el, serkenti többek között a mononucleáris fagocita sejtek killing aktivitását. Hatásos lehet IFN-γ receptor részleges defektusában (ismételt atipikus mycobacterium fertőzések), valamint krónikus granulomatosis betesség (CGD) antibakteriális profilaxissal egyensúlyban nem tartható formáiban.

Infekciók profilaxisa és terápiája

Infekciók kerülése:

1. A primer immundefektusban szenvedő gyermekek 4 éves korukig ne járjanak gyermekközösségbe. Négy éves kor felett a közösségbe járás egyedileg bírálendő el (pl. IVIG szubsztitúcióval infekciómentesen tartható gyermekek G-CSF kezelt neutropeniások járhatnak közösségbe). 2. Családi infekciós kontaktus kerülése: higiénés rendszabályok betartása, akut infekcióban szenvedő családtagok elkülönítése, családtagok széleskörű védőoltása, beleértve a varicella elleni immunizációt is. 3. Kórházi kezelések minimalizálása. 4. Invazív beavatkozások lehető kerülése (akut, súlyos infekciók esetén azonban a kórokozó azonosítása igen fontos, ilyenkor a kockázat és haszon egyedi mérlegelése, antibiotikum profilaxis). T-sejt defektus esetén a beteg csak besugárzott vérvérszűrményt kaphat (GVHD veszély)!

Védőoltások:

Élő mikroorganizmust tartalmazó vakcinák (BCG, MMR, Sabin, varicella) kontra-indikáltak. Morbilli kontaktus esetén gammaglobulin adandó, Sabin oltás helyett IPV vakcináció javasolt. Ha a családban T-sejt defektus (vagy arra gyanús csecsemőkori infekciós halál) fordul elő az újszülöttkori BCG oltás halasztandó mindaddig, amíg a T-sejt defektus biztonsággal ki nem zárható. Ellenben igazoltan ép T-sejt működéssel járó immundefektusokban (pl. btk gén defektussal összefüggő agammaglobulinaemia) a BCG oltás megadható. Egyéb vakcinák (DPT, Hib, IPV, influenza, pneumococcus) beadandók, sőt kifejezetten javasoltak. tranzitorikus hypogammaglobulinaemiában oltási ellenjavallat nincs.

Antibakteriális profilaxis:

CGD-ben trimetoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX) adandó 2×20 mg/kg TMP dózisban heti kétszer (gyakorlatilag élethossziglan), gombafertőzés után tartósan fluconazol (candidiasis) vagy itraconazol (aspergillosis).

TMP/SMX profilaxis indokolt minden jelentős T-sejt funkció csökkenéssel járó ID-ban is.

Egyéb immundefektusokban, ahol immunterápiás lehetőség nincs, az antibiotikum profilaxis egyedileg mérlegelendő, figyelembe véve a tartós antibiotikum adás kockázatát is. Invazív beavatkozások előtt a várható kórokozóknak megfelelő egyedi profilaxis adandó.

Infekciók terápiája

Mindig a kórokozó kimutatásán alapuló célzott terápiára kell törekedni, baktericid koncentráció biztosításával az infekció helyén. Az antibiotikum kezelés kiegészítendő immunterápiával is. (pl. a szokásos IVIG dózis ismételése). Ilyenkor gondolni kell arra, hogy infekciók esetén az IgG katabolizmusa mindig nő, a beadot IVIG felezési ideje 21 napról akár 5-6 napra csökkenhet.

Primer immundefektusok terápiája

Beavatkozási lehetőségek (dózis)	Indikációk
IVIG (200–800 mg/kg/hó)	Antitesthiány szindrómák Kombinált immundefektusok
G-CSF (3–10 µg/kg)	veleszületett neutropeniák
IFN-γ (50 µg/m ²)	CGD részleges IFN-γR def.
PEG-ADA (30 U/kg/hét)	ADA deficiencia
Össejt transzplantáció	SCID WAS LAD Chediak–Higashi szindróma Griscelli szindróma
Antibiotikum profilaxis	CGD (TMP/SMX) Minden más súlyosabb ID-ban egyedi mérlegelés

Gyermekekori autoimmun megbetegedések diagnózisa és terápiája

Dr. Megyeri Pál

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Szerológiai vizsgálatok

I. Immunglobulinok, proteinek

1. IgG
2. IgM
3. IgA
4. IgE
5. Alfa-1 antitipszin
6. Transzferrin
7. Alfa-2 makroglobulin
8. Coeruloplazmin
9. Haptoglobin
10. Összkomplement (CH50)
11. Komplement faktor 3 (C3)
12. Komplement faktor 4 (C4)
13. Cl-eszteráz-inhibitor
14. Krioglobulin
15. Paraprotein kimutatás
16. Immunkomplex
17. Urina kapa/lambda arány
18. Szérum kapa/lambda arány
19. Szöveti Immunkomplex vizsg. Direkt immunfluoreszcencia (DIF) (bőr, máj, vese, szív)
20. Urina elektroforézis (könnyű lánc)

Autoantitestek

21. Reuma faktor
22. Antinukleáris faktor (Hep-2 sejt)
23. Antinukleáris faktor (patkánymáj)
24. Antinukleáris faktor monospecifikus (IgG, IgA, IgM)
25. Antinukleáris faktor titer (Hep-2 sejt)
26. ENA
27. ds DNS
28. Sm
29. Sm/Rnp
30. SS-A
31. SS-B
32. Kardiopilin IgG, IgM
33. Jo-1
34. Centromer
35. Béta 2-glikoprotein I

36. Simaizom
37. Szívizom
38. Scl-70
39. Máj-vese mikroszóma
40. Mitokondrium
41. Parietális sejt
42. Glutaminav decarboxylase (GAD)
43. AMA
44. ANCA
45. Glomerulus bazálmembrán
46. Citokinok: megbeszélés alapján

Sejtes vizsgálatok

(megbeszélés alapján: 455–280)

47. LE sejt
48. Akut leukémia panel
49. Lymphocita blasztos transzformáció
50. Sezary sejt
51. CD11, CD18
52. CD45RA, CD45RO
53. Limfóma/CLL panel
54. CD immunpanel (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56)
55. Aktivált T sejt (CD3/HLA-DR, CD3/CD69)
56. DNS analízis
57. Granulocita funkció
Candida killing
kemotaxis
migráció gátlás
58. CD34
59. Felszíni immunglobulin (IgG, IgA, IgD)
60. Egyéb CD (megb. alapján)

(megbeszélés alapján: 454-000/24-84)

61. Kevert lymphocita kultúra (MLC)
62. NK sejt aktivitás
63. Antitest függő celluláris cytotoxicitás (ADCC)
64. Steroid rezisztencia
65. HLA
1 oszt. antigének
2 oszt. antigének
szubtypusok

A tolerancia fogalma

A tolerancia (vagy immuniológiai válaszképtelenség) az immunválasznak olyan *specifikus* gátlása, vagy hiánya, melyet előzetes antigén-expozíció révén érünk el.

Az immunválasz hiánya (tolerancia) *elvileg* kétféleképpen képzeplhető el:

1. az antigén-reaktív sejtek funkcionális aktivitásának megszüntetése révén (szuppresszió, vagy a klónok anergiája);
2. az immunkompetens sejtek eliminációja révén (a klónok deléciója). Ilyen értelemben az autoimmun betegségek a szervezet (saját anyagaival szembeni) toleranci-ájának valamiféle defektusát jelentik.

Az autoimmun betegség definíciója

Autoimmun betegségről beszélünk akkor, amikor az immunrendszer az effektor mechanizmusai által a saját antigén struktúrákkal szemben olyan „támadást” hoz létre, aminek közvetlen *klinikai, funkcionális és morfológiai* következményei vannak.

Az autoimmun betegségek általános tulajdonságai

Keringő vagy szövetekhez kötött autoantitestek mutathatók ki

T sejt autoreaktivitás felfedezhető

Az immunglobulinok és immunkomplexek mennyisége általában emelkedett, míg a komplement általában csökkent

Az autoantitesteknek diagnosztikai és sokszor patológiai jelentőségük van

A női nem dominanciája figyelhető meg

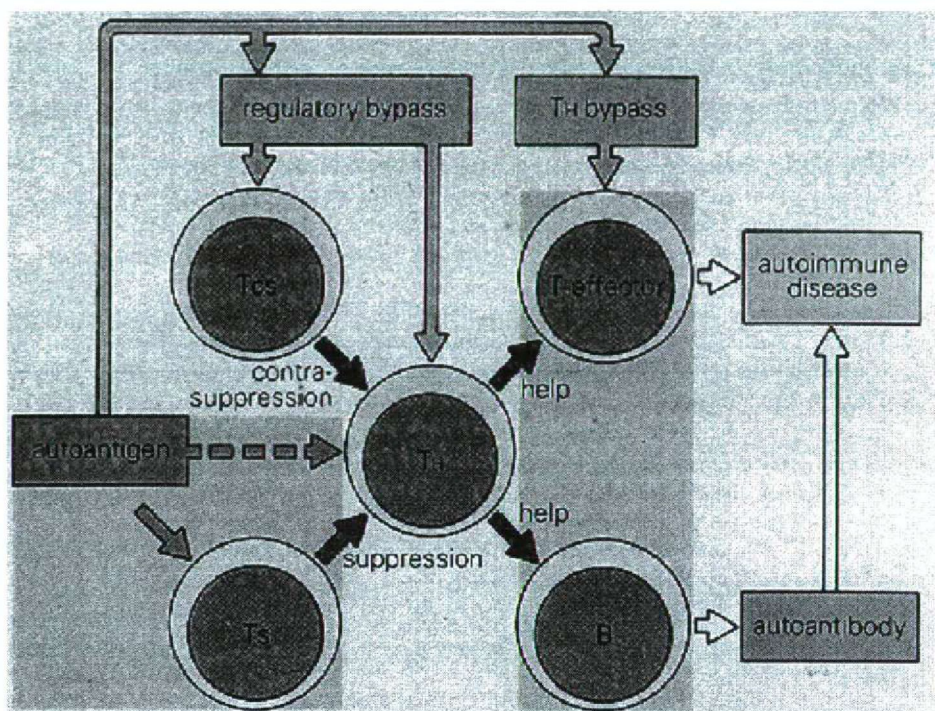
A betegségnek familiáris vonatkozásai vannak, bizonyos HLA antigénekkal való asszociációk ismertek

A betegség mint folyamat hullámzó természetű, exacerbációk és remissziók jellemzik

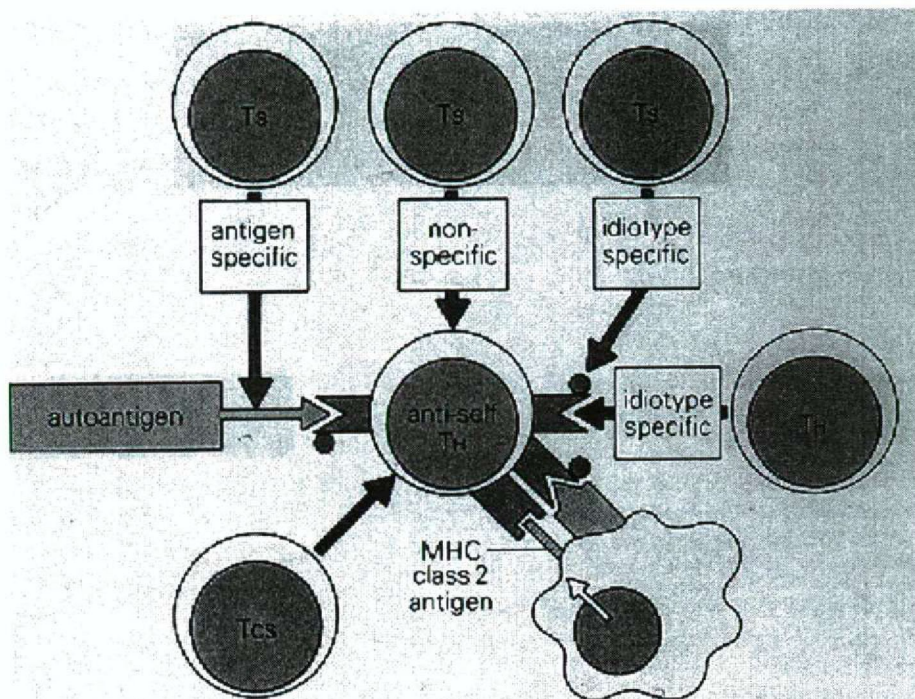
A betegségek általában szteroid-kezelésre reagálnak

Az autoimmun betegségek egy részének osztályozása

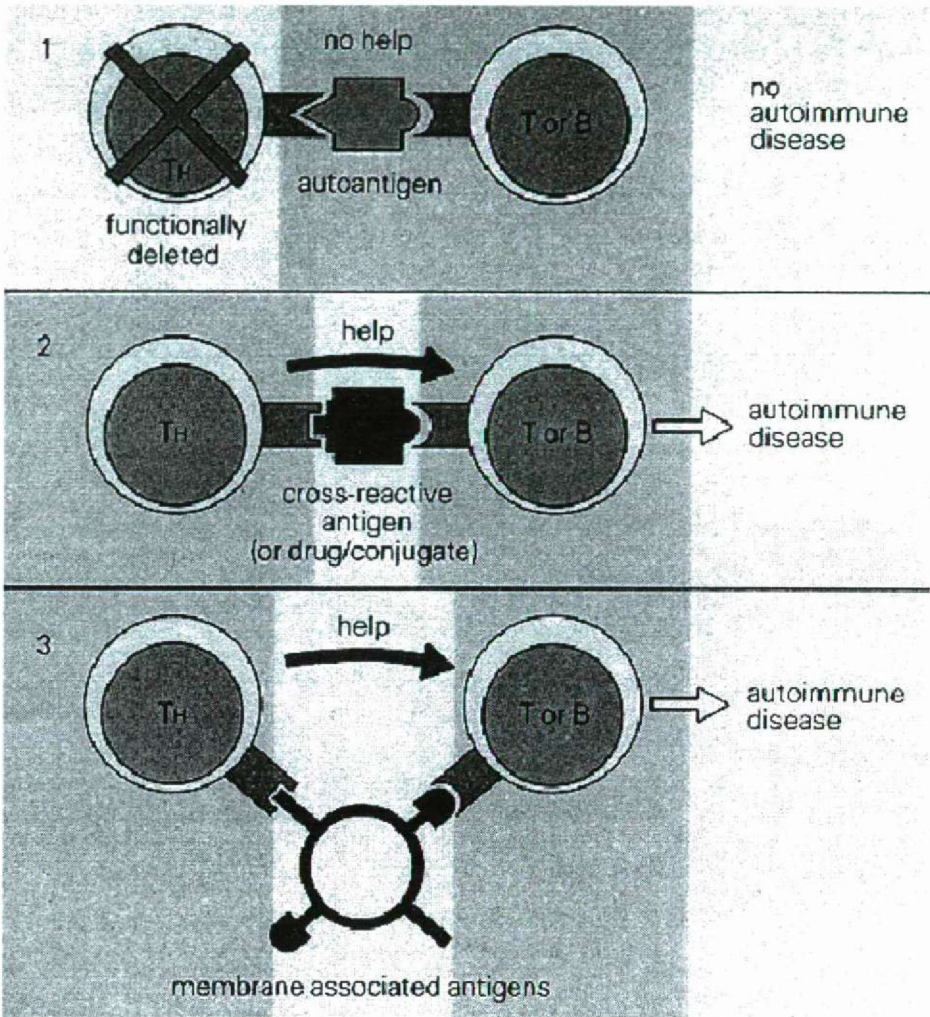
Nem szervspecifus autoimmun betegségek	Átmenetet jelentő autoimmun betegségek		Szervspecifus autoimmun betegségek
Szisztémás lupus erythematosus	Sjögren- szindróma	ITP	Hashimoto- hyreoiditis
Reumatoid arthritis	primer biláris cirrhosis	Myasthenia gravis	anaemia perniciosa
Dermatomyositis		pemphigus vulgaris	Addison-kór
Kevert kötőszöveti betegség		Goodpasture- szindróma	Basedow-Graves-kór



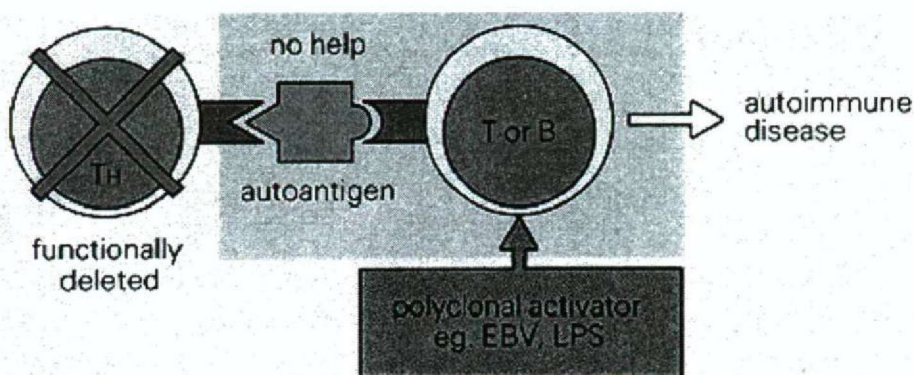
Autoimmune disease resulting from evasion of the controls on autoreactivity



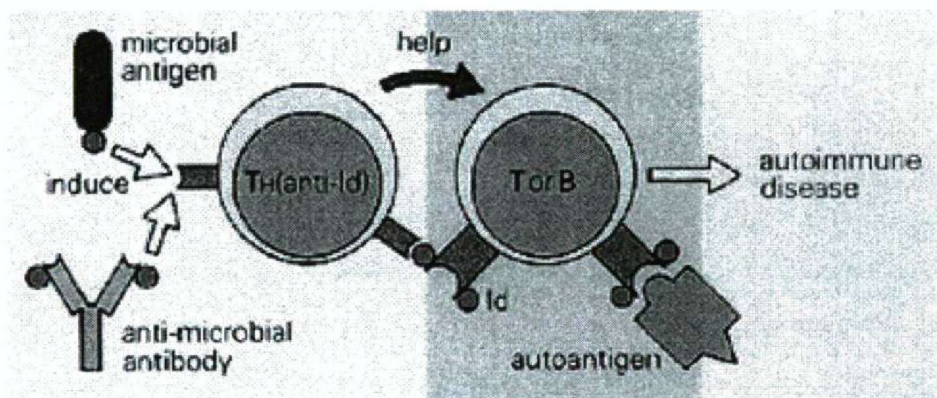
Induction of autoimmunity through bypass of regulatory mechanism



Induction of autoimmunity by T cell bypass-1



Induction of autoimmunity by T cell bypass-2



Induction of autoimmunity by stimulation via idiotypic

Az autoantitest- specificitások a különböző szervspecifikus receptor természetű betegségekben

A patogén autoantitestek általában olyan epitópokkal szemben képződnek, amely epitópok hozzáférhetők az immunrendszer számára.

A membránasszociált autoantigének epitópjait ezek a patogén típusú autoantitestek képesek keresztben kötni, és ezzel azok internalizációját, degradációját, idézik elő, amit antigénmodulációnak nevezünk.

A celluláris antigénnel kapcsolatos néhány észrevétel

A celluláris antigének alapvető funkciókat látnak el.

Az antigénrészecskék általában sejtalkotórészekben találhatók meg, egy-egy antigén szoros kapcsolatban van egymással (Sm; U1 RNP).

Az antigének egy része különböző, elkülönült struktúrákon belül található meg (citoplazma; nukleoplazma; nukleolus).

A szubcelluláris antigének elhelyezkedése fiziológiásan (sejtciklus) változhat, a szubcelluláris antigének exteriorációjára sor kerülhet.

A poliszisztémás betegségek diagnosztikájában leginkább felhasználható autoantitestek és az általuk kötött sejtalkotórészek

Autoantitestek	Antigének, sejtalkotórészek	Betegségek
Anti-ds DNA	ds DNA-ss DNA	SLE
Anti-ss DNA	ss DNA	SLE + egyéb poliszisztémás autoimmun betegség
Anti-hisztionok	H ₂ A–H ₂ B H ₁ , H ₂ A, H ₂ B, H ₃ , H ₄	gyógyszer indukálta SLE SLE + RA
Nukleáris fehérjék elleni antitestek		
Anti-Sm	13, 16, 28-29 kD fehérjék (az U ₁ , U ₂ , U ₄ , U ₅ , U ₆ RNS-sel való komplexben)	SLE
Anti-U ₁ RNP	22, 33, 68 kD fehérje (U ₁ RNS-sel komplexben)	MCDT + SLE, PSS, SS
Anti-SS-A/Ro	60 kD fehérje (Y– RNS-sel komplexben)	SLE (SCLE), PSS és SS
Anti-SS-B/La	48 kD fehérje (RNS-sel komplexben)	SS + SLE
Anti-Scl170	70 kD fehérje (100 kD DNS topoizomeráz I. része)	PSS
Anti-centromer	17, 80, 140 kD fehérje (kinetokor fehérje)	CREST (PSS)
Anti-Jo	55/60 kD fehérje (hisztidil+RNS szintetáz)	PM/DM

SLE-ben előforduló különböző specifitású autoantitestek

Nukleáris antigénnel szembeni autoantitestek:

ds-DNA, ss-DNA

hiszton fehérjék

nukleáris riboproteinek: Sm, n-RNP, Ro/SSA, La/SSB,

egyéb proliferáló sejt nukleáris antigén (PCNA)

Citoplazmatikus antigének elleni autoantitestek:

RNS: t-RNS, riboszomális ribonukleoprotein (r-RNP)

Sejtmembrán antigének elleni autoantitestek:

vörösvérsejtek, fehérvérsejtek, limfociták (T és B sejtek),

monociták, vérlemezkék, neurociták, MHC I–II. antigének

Egyéb szolubilis és nem sejtmembrán asszociált fehérjék:

immunglobulinok (Rf), kollagén (I–II.) foszfolipidek (lupus

antikoaguláns, antikardiolipin, álpozitív WaR), tireoglobulin

Aktív stádiumban lévő SLE-s betegek esetében emelkedett anti-ds-DNA mellett alacsony titerben figyelhető meg az anti-ds-DNA autoantitestet idiotípusa elleni anti-idiotípus antitest, míg inaktív stádiumban ez fordított.

Autoantitestek RA-ban

Antitest	Előfordul	Megjegyzés
IgM-RF	60–80%	nem specifikus
ANA	20–30%	főleg IgM típusú
Granulocitaspecifikus ANA	70%	
RA asszociált nukleáris antigén ellenes antitest (anti RNA)	90%	nem specifikus
Antiperinukleáris antitest	80%	specifikus RA-re
Antikeratin antitest	40–60%	Sjögren-szindrómában, PSS-ben is előfordul
Antikollagén antitestek	30–80%	főleg későbbi kórlefolyás során
Antikardiopilin antitestek	30%	klinikai jelentősége RA-ban csekély
Anti-béta2 mikroglobulin		főleg tüdőszövődmény esetén
Anti-C3 antitestek		
Anti-proteoglikán antitestek		ritkán
Anti-fibrinogén antitestek		ritkán
Anti-SM	0%	
Anti-RNP	0%	

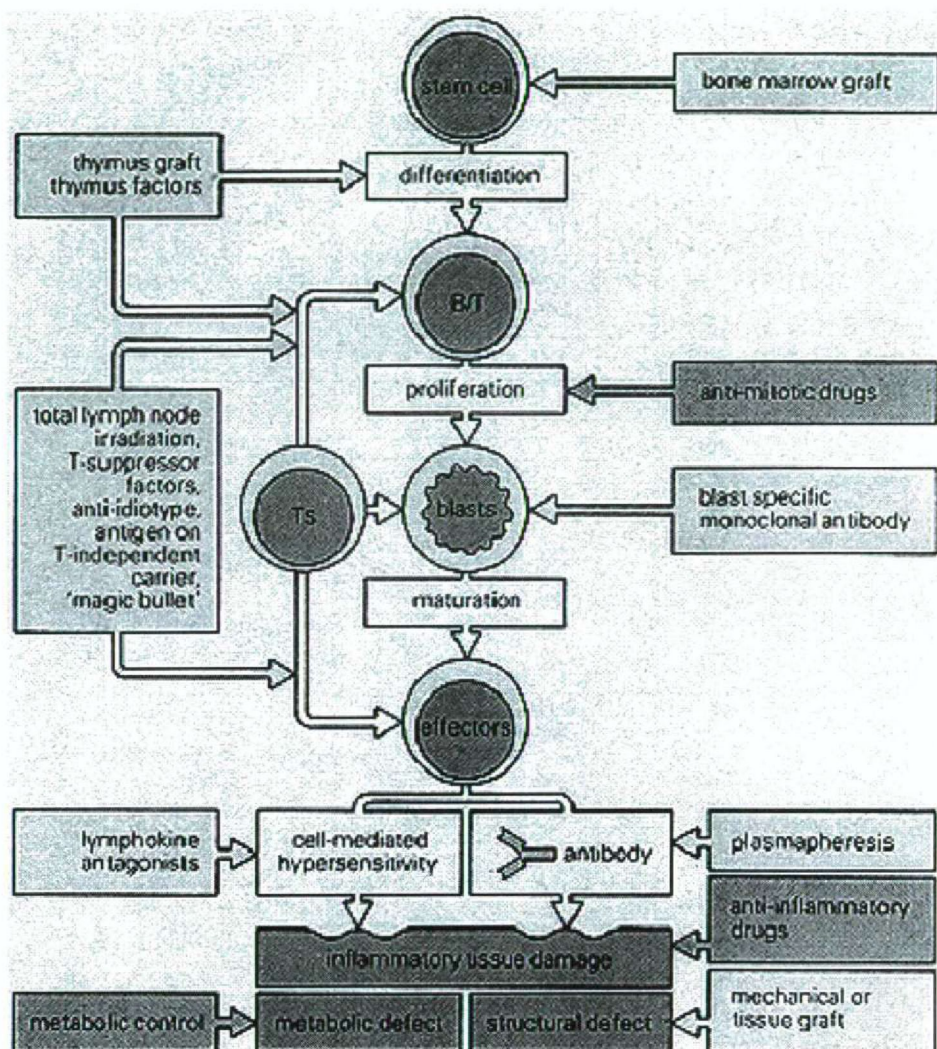
Citoplazmatikus, nukleáris és nukleolális antigének és az ellenük képződő autoantitest-gyakoriságok poly- és dermatomyositisben

Immunológiai specifikitás	Incidencia	Az antigén molekuláris természete
Jo-1	18–30%	histidil-tRNS szintetáz
PL-7	3–4%	treonil-tRNS szintetáz
PL-12	ritka	alanil-tRNS szintetáz
Mi-1	10%	nukleáris non-hiszton bázikus protein, molekulatömeg 75 kD
Mi-2	3–10%	nukleáris protein, molekulatömeg 53 kD és 61 kD
PM-Sc-1	8%	nukleáris fehérjék, molekulatömeg 100–200 kD
tRA	ritka	transzfer RNS

Az autoantigének jellemzői és az autoantitestek előfordulási gyakorisága PSS-ben

Elnevezés	Autoantigén		Autoantitest előfordulás %
	Molekulatöme	Funkció	
Scl-70	70 kD-os fehérje	DNS topoizoméráz I.	diffúz forma (kb. 50%)
Centromerkinetokor	17, 80, 140 kD	–	CREST variáns (kb. 50%)
RNS-polimeráz I.*	11–212 kD-os fehérje	RNS polimeráz I.	diffúz forma
PM/Scl*	20–110 kD-os fehérje	–	dermato-, polymyositis
Fibrillarin	34 kD-os fehérje	–	?

* Nukleolális antigének



The treatment of autoimmune disease

Örkény István: A termelés zavartalanul folyik

- Halló, gépterem?
- Skultéti, jelentkezem.
- Mennyi, Skultéti?
- Harminchárom
- Mi harminchárom?
- Mi mennyi főmérmök úr?
- Az, ami harminchárom.
- Nem annyinak kellett volna lennie?
- Mindegy, Skultéti, csak csinálják tovább!

(Nehézipari folklór, 1979)

A TSH-receptor elleni különböző autoantitestek és következményei

Antitest-aktivitás	Betegség
LATS (long acting thyroid stimulator)	Basedow-Graves-betegség
LATS protector	Basedow-Graves-betegség
TSI (thyroid stimulating immunoglobulins)	Basedow-Graves-betegség
TGI (thyroid growth promoting immunoglobulins)	golyva
TGI-block (thyroid growth blocking)	myxoedema

Autoimmun kórképek általános jellemzői

Autoreaktív T és B sejtek normális körülmények között is jelen vannak.

Vírus-, vagy baktériumfertőzést követően gyakoriak az auto-antitest pozitívítások.

A poliszisztémás autoimmun kórképek multifaktoriális okok miatt jönnek létre.

Az antiidiotípiás szabályozás szerepe elsődleges.

Vírusok szerepe: EBV, Influenza, HSV, adenovírusok – poliklonális B sejt aktiváció

Az Ro/SS-A és La/SS-B molekuláris jellemzői

Antigén	Molekuláris összetétel
Ro/SS-A	egyszálú 60 kD-os fehérje és egyszálú RNS molekula, amelyet 83-tól 113-ig bázis alkothat
La/SS-B	egyszálú 48 kD-os fehérje, 4, O S, 5, S RNS, valamint heterogén RNS-ek keveréke, melyek 80-tól 120 bázisból állnak



B 195499